TOULOUSE

UNIVERSITE PAUL SABATIER

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 1972 **No 77**

LES COMPLICATIONS OCULAIRES DE L'ÉTHAMBUTOL

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1972

par

Khélil ROMDANE

Membres du Jury. . . .

MM. DÉODATI — *Président*

DELAUDE, BEC, ALBARÈDE — *Assesseurs*

BESSOU — *Suppléant*

Imprimerie Express, rue d'Auriol — 82 Montauban

UNIVERSITE PAUL SABATIER

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 1972 **No 77**

LES COMPLICATIONS OCULAIRES DE L'ÉTHAMBUTOL

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1972

par

Khélil ROMDANE

Membres du Jury . . .

MM. DÉODATI — *Président*

DELAUDE, BEC, ALBARÈDE — *Assesseurs*

BESSOU — *Suppléant*

Imprimerie Express, rue d'Auriol — 82 Montauban — Tél. **63-17-59**

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie cette thèse :

A MA FEMME

A NOTRE ENFANT

Avec tout mon amour.

A MON PERE ET A MA MERE

En témoignage des lourds sacrifices qu'ils nous ont consentis.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance et de mon affection profonde.

A MES FRERES

Avec mon affectueuse tendresse.

A MES BEAUX PARENTS

Avec toute mon affection.

A MES BEAUX FRERES ET BELLES SŒURS

En remerciement de toute leur sympathie.

A MA FAMILLE
A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DÉODATI

Professeur de Clinique Ophtalmologique
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons la joie de compter parmi vos élèves et sommes très heureux de bénéficier de vos conseils.
Nous vous remercions pour votre bienveillance et pour l'intérêt que vous nous témoignez quotidiennement dans votre service.

Permettez nous de vous exprimer notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre Jury de thèse.
Que ce travail soit pour vous le reflet de notre profonde gratitude et de notre fidèle attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAUDE

Professeur de Clinique de Pneumo-phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter de siéger à notre Jury de thèse.

L'intérêt que vous nous avez témoigné nous fait honneur.

Veuillez trouver ici l'expresion de notre proronde reconnaisance et de notre respectueuse admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEC

Professeur d'Ophtalmologie
Médecin des Hôpitaux

La générosité et la simplicité de votre accueil nous ont profondément touchés.

Vous avez bien voulu nous inspirer ce travail et votre compréhension à notre égard a été pour nous un motif d'encouragement.

Que cette thèse soit pour vous un modeste homage de toute notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALBARÈDE

Maître de Conférence agrégé de Pneumo-phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Vous avez bien voulu nous donner vos conseils et nous avez permis de puiser largement dans votre excellent travail. Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites d'accepter de juger cette thèse.

Nous vous remercions et vous assurons de notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BESSOU

Professeur de Physiologie

Votre rigueur scientifique et votre sens humain de la médecine nous ont impressionnés dès notre entrée à la Faculté.

Nous sommes très honorés de vous avoir pour juge et nous vous exprimons toute notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LABRO

Chef de Clinique Ophtalmologique à la Faculté
Assistant des Hôpitaux

Vous avez constament répondu à nos appels et votre bienveillance amicale à notre égard nous touche.

Nous vous remercions très sincèrement pour la sollicitude avec laquelle vous nous avez conseillé dans l'élaboration de cette thèse.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX :

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAMEZIND
Chef de Clinique Ophtalmologique à la Faculté

A MONSIEUR LE DOCTEUR BECHAC
Ancien Chef de Clinique Ophtalmologique à la Faculté

A MONSIEUR LE DOCTEUR DELFOUR
Ancien Chef de Clinique Ophtalmologique à la Faculté

AU MEDECIN COLONEL FONTAN
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

A MONSIEUR LE DOCTEUR ARNÉ
Interne des Hôpitaux

A nos Amis et au Personnel
du Service d'Ophtalmologie et d'Orthoptie
de l'Hôpital de la Grave

A MONSIEUR LE PROFESSEUR S. MESTIRI

Chirurgien de l'Hôpital E. Conseil

AUX DOCTEURS FARHAT ET GHARBI

Chirurgiens de l'Hôpital F. Hached

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. BEN CHEIKH

Chef de Service à l'Hôpital E. Conseil

A MES CAMARADES DE STAGE
DE L'HOPITAL E. CONSEIL

A MONSIEUR LE CHANOINE J. GERS

Avec toute ma gratitude.

A TOUS MES AMIS

Nous remercions l'Institut de Documentation CHIBRET pour l'accueil qu'il nous a réservés dans nos recherches bibliographiques.

INTRODUCTION

Les médicaments administrés par voie générale peuvent avoir un retentissement oculaire et celui-ci doit être connu aussi bien par l'ophtalmologiste, que par le praticien généraliste qui prescrit le plus souvent ces médicaments. Il est certain que, avec le nombre croissant de médicaments actifs dont nous disposons, nous devons avoir une méfiance constante vis à vis d'un certain nombre d'entre eux. A telle enseigne que maintenant, lorsque l'Ophtalmologiste examine un patient qui vient le consulter, il est de bonne règle, de compléter l'interrogatoire classique en lui demandant quels médicaments il utilise, à quelle dose et depuis combien de temps. En effet les diverses parties de l'œil sont susceptibles d'être atteintes au cours des traitements généraux (ARON et coll.) (2).

- Au niveau de la cornée, deux médicaments actuellement utilisés peuvent entraîner une thésaurismose : l'amiodarone très employée en cardiologie, et extrêmement efficace dans le traitement de l'insuffisance coronarienne, et les antipaludéens de synthèse. Heureusement cette surcharge cornéenne disparaît à l'arrêt de la thérapeutique et n'entraîne guère de conséquences fonctionnelles.

- Ce n'est pas le cas des atteintes cristalliniennes ; à côté du dinitrophénol, amaigrissant qui n'est plus utilisé, le problème actuel en matière d'atteintes cristalliniennes, est celui de la cortisone qui a été rendue responsable d'un certain nombre d'opacifications du cristallin. Cette éventualité pose des fois un problème

thérapeutique difficile, dans les cas où ce traitement est quasiment vital.

- En ce qui concerne la rétine, l'impact de certains médicaments se fait électivement sur la région maculaire, région de la rétine où se trouvent les cellules nobles, celles de la vision précise et de la vision des couleurs, là où sont les cônes qui donnent la bonne acuité visuelle et qui permettent la discrimination chromatique. Les médicaments susceptibles d'avoir un impact maculaire sont essentiellement les antipaludéens de synthèse et certains tranquilisants du type phénothiazine. Cette atteinte maculaire le plus souvent bilatérale est irréversible. Il est donc capital d'interrompre le traitement au stade infraclinique.

- Au niveau des vaisseaux, les complications surviennent en premier lieu avec les anticoagulants, sous forme d'hémorragies susceptibles de laisser de graves séquelles lorsqu'elles atteignent la région maculaire. Plus récemment ont été rapportés des incidents après prise de contraceptifs oraux (thromboses veineuses, oblitérations artérielles...).

- Le nerf optique n'est pas épargné et peut être touché par certains médicaments ; à côté des arsenicaux que l'on ne prescrit plus, les médicaments actuellement accusés sont : les IMAO, le disulfirame et l'éthambutol. Le résultat en est le plus souvent une névrite optique toxique avec ses caractères habituels.

L'éthambutol est un nouvel antibiotique actif contre les bacilles tuberculeux. L'on sait en effet, que la tuberculose est en régression, mais sa réalité demeure. Elle sévit encore aux âges extrêmes de la vie. L'endémie tuberculeuse reste préoccupante ; la prévalence ou nombre de tuberculeux vivant à un moment donné est de 135 pour 100.000 habitants. L'index tuberculinique (sujets à cuti-réaction positive) est de 16 %.

Le traitement de la tuberculose est mieux admis qu'auparavant, mais le bacille de Koch s'adapte aux antibiotiques et leurs devient résistant. De ce fait l'arrivée d'un nouvel antituberculeux n'est pas un luxe mais une nécessité (ALBAREDE.) (1). *Il doit être de formule originale pour ne pas se heurter à des résistances croisées, efficace et inoffensif aux doses thérapeutiques.*

L'éthambutol, bactériostatique récent, semble répondre à ces conditions et de l'avis de plusieurs phtisiologues, il constitue avec un autre antituberculeux récent la rifampicine, le traitement de choix et souvent de dernier recours des tuberculoses invétérées à bacilles résistants aux antibiotiques classiques.

Cependant dès son utilisation, d'authentiques atteintes du nerf optique, réalisant le plus souvent une amblyopie toxique, ont pu lui être imputées, ce qui a retardé singulièrement sa commercialisation en France.

Faut-il abandonner ce médicament, ou bien accepter le risque fonctionnel devant la nécessité parfois vitale ? Nous verrons que du risque imprévu au risque accepté il y a une marge qu'il faut savoir franchir (DESCAMP.) (24) *et que le respect strict des règles d'utilisation permettra de faire bénéficier de l'action de cet excellent tuberculostatique, la plupart des bacillaires sans leur faire courir de risques supplémentaires.*

CHAPITRE II

L'ETHAMBUTOL

1 - Nature chimique

L'éthambutol (dénomination commune internationale), est un corps chimique de synthèse appartenant au groupe des éthylènes-di-amines : c'est l'isomère dextrogyre du 2, 2' - (éthylène-di-imino) di-l-butanol.

Sa formule brute est :

$$C_{10}H_{24}N_2O_2$$

Le sel le plus utilisé est le dichlorhydrate. Son poids moléculaire est voisin de 204. Son point de fusion est de 202 ° C.

C'est une molécule chimique de nature originale, sans relation aucune avec les divers antituberculeux connus. Il se présente sous la forme de cristaux en aiguilles, blancs, légèrement hygroscopiques. Il est très soluble dans l'eau froide, soluble dans l'éthanol à 95 ° chaud, peu soluble dans l'éthanol absolu, insoluble dans le benzène et l'éther.

Le 2, 2' (éthylène - di - imino) di - 1 - butanol peut se présenter sous quatre formes : mésogyre, racémique, lévogyre et dextrogyre.

L'isomère dextrogyre ou éthambutol, est pratiquement le seul utilisé en raison de sa très faible toxicité et de sa haute activité antituberculeuse.

2 - Pharmacodynamie

L'éthambutol s'administre par voie orale et se présente sous forme de comprimés dragéïfiés dosés à 250 mg de principe actif.

La posologie adoptée par la plupart des auteurs est de :

— 25mg par kilo de poids corporel et par jour pendant les deux premiers mois, soit une dragée pour dix kilos.

— abaissée à 15 mg ensuite, soit une dragée pour 15 kilos.

Mais les avis sont plus divergents quant au protocole de la prescription :

— certains l'administrent en une prise unique matinale renfermant la totalité de la dose journalière ; le résultat est un pic de la concentration sanguine du médicament dans les premières heures.

— d'autres préconisent l'administration fractionnée, les concentrations maximales sont alors basses mais toujours supérieures à la dose minima tuberculostatique indispensable (2 mcg/ml).

Quoiqu'il en soit, le produit est absorbé de manière rapide et presque complète (80 %) par voie gastro-intestinale. Il est vite retrouvé dans le sang où sa concentration atteint son maximum deux à quatre heures après l'ingestion.

Le produit est excrété rapidement dans l'urine. 40 à 60 % de la dose journalière le sont dans les vingt-quatre heures et le reste dans les jours qui suivent. 70 % de la dose sont éliminés sous forme inaltérée et 10 % sous forme de divers métabolites inactifs.

3 - Mécanisme de son action antituberculeuse

L'éthambutol est sans action sur les cellules non proliférantes; il ne modifie pas la vie des bacilles existants, mais empêche leur multiplication après un certain délai, s'opposant ainsi à la croissance de la colonie. Son action est donc tuberculostatique. Les cellules inhibées :

— voient leurs granulations nucléaires disparaître et être remplacées par des inclusions lipidiques. La division cellulaire se trouve ainsi compromise.

— sont déficientes en ARN.

Il est donc probable que l'éthambutol exerce son action tuberculostatique en empêchant la synthèse de l'ARN.

4 - Preuves de son activité antituberculeuse

Plusieurs travaux affectués en laboratoire, chez l'animal et chez l'homme, démontrent de façon certaine l'activité de l'éthambutol.

a) - EN LABORATOIRE.

= BOSCHI et coll (8) étudient 183 souches de mycobactérium tuberculosis, récemment isolées de malades non traités à l'éthambutol. 47 étaient sensibles aux tuberculostatiques courants et 136 résistantes à un ou plusieurs d'entre eux. Sur milieu de Loweinstein-Jensen :

— 92 de ces souches se sont montrées sensibles à 2 mcg ou moins d'éthambutol par millilitre.

— 66 sont sensibles à 4 mcg par millilitre.

— 25 sont sensibles à 8 mcg par millilitre.

= KARLSON A. G. (47) étudia l'action de l'éthambutol sur les BK et sur les autres microorganismes Gram + et Gram — :

— sur 170 cultures de mycobactérium tuberculosis,
  . 76 % sont inhibées par 1 mcg par ml
  . 24 % sont inhibées par 5 mcg par ml

— les cultures de cocci Gram + et Gram — n'ont pas été influencées par 10 mcg par millilitre.

b) - CHEZ L'ANIMAL.

= GRUMBACH F. (39) a considéré l'action des associations INH - EMB et Ethionamide - EMB dans la tuberculose avancée de la souris et l'a comparée à l'action de l'isoniazide et de l'éthionamide utilisés seuls. Les associations ont entraîné un effet curatif très bon ; de plus l'apparition de résistance a été tardive et seulement pour des doses faibles, alors qu'au bout de deux mois, presque 100 % des populations traitées à l'INH seul ou à l'Ethionamide seule étaient devenues résistantes.

= SCHMIDT L. H. (70) a effectué une étude qui a porté sur 187 macaques rhésus, négatifs à la tuberculine, infectés par voie intra-rachidienne avec la souche 5159 de mycobactérium tuberculosis. Au trentième jour les animaux sont répartis en groupes homogènes et le traitement institué comme suit :

— Isoniazide seul ;
— Ethambutol seul ;
— INH + EMB

L'éthambutol a montré une activité antituberculeuse importante en relation avec la dose ; cependant les meilleurs résultats ont été inférieurs à ceux provoqués par 10 mg par kilo d'isoniazide.

L'association de 1 mg d'INH à 12,5 mg d'EMB donne de meilleurs résultats que n'importe quelle dose de chacun des produits utilisés séparément.

c) - EN CLINIQUE HUMAINE.

= BOBROWITZ I. D. (5) montre chez des tuberculeux anciens, invétérés :

— que l'éthambutol provoque, chez 24 malades traités par l'association INH + SPY + PAS pendant au moins six mois sans amélioration,
  . une évolution clinique rapide et favorable, mais pas
  . toujours constante ;
  . une négativation des expectorations dans 44 % des cas, avec maintien sans rechute bactériologique dans 22 % ;
  . une amélioration radiologique dans 41 % des cas suivis.
— que l'éthambutol associé à l'isionazide et à un troisième antituberculeux provoque chez 78 malades :
  . une amélioration clinique considérable, rapide et durable ;
  . une négativation bactériologique dans 68 % des cas ;
  . une amélioration radiologique dans 58,5 % des cas.

= ALBAREDE J. L. (1) a considéré l'activité thérapeutique de l'étambutol dans les tuberculoses récentes et invétérées.

Chez 21 tuberculeux récents traités pendant sept mois, l'amélioration clinique a été constamment rapide, souvent spectaculaire ; l'amélioration radiologique également importante sans aucune aggravation, tandis que sur le plan bactériologique, la négativation était obtenue globalement dans 100 % des cas.

Chez 48 tuberculeux anciens et déjà traités, l'amélioration clinique a été importante ; les résultats radiologiques furent moins bons (lésions irréversibles) et la négativation bactériologique a été obtenue dans plus de la moitié des cas.

= TACQUET A. et DEVULDER B. (73) ont analysé les résultats de l'éthambutol utilisé en association avec l'isoniazide et un troisième antituberculeux variable selon les cas.

Chez 85 tuberculeux récents et au bout de trois mois de traitement, l'évolution clinique a été favorable dans la majorité des cas, la négativation bactériologique obtenue dans 63,5 % des cas et l'amélioration radiologique dans 71,7 % des cas.

Chez 52 tuberculeux anciens, les expectorations ont été négativées dans 61 % des cas après trois mois de traitement, et dans 71 % des cas après 6 mois.

5 - Résistance

Léthambutol est un corps chimique de synthèse, de nature originale, appartenant à une série chimique n'ayant pas d'équivalent en thérapeutique antituberculeuse. Son efficacité thérapeutique s'explique de ce fait par :

— l'absence de résistance primaire à ce produit des souches sauvages de mycobactérium tuberculosis ;

— l'absence de résistance croisée entre cette substance et les autres médications antibacillaires.

Par ailleurs, les bacilles tuberculeux ont une faible aptitude à acquérir une résistance élevée à ce produit et l'apparition de résistance en cours de traitement est lente, tardive et progressive.

La diminution de la sensibilité est relativement peu importante, surtout en cas de traitement associé (VALLUTI.) (82).

6 - Sa place dans la thérapeutique antituberculeuse

De toutes les considérations précédentes, il résulte que l'utilité de l'éthambutol est indiscutable à tous les stades de la thérapeutique antituberculeuse :

— tuberculoses pulmonaires récentes ;

— rechutes tuberculeuses ;

— tuberculoses invétérées à bacilles résistants aux antibiotiques classiques ; c'est dans ces cas que l'association de l'éthambutol à un autre antituberculeux récent, la rifampicine, constitue le traitement de choix et souvent de dernier recours.

— par ailleurs, cetains auteurs ont obtenu des résultats encourageants dans le traitement de localisations extra-pulmonaires de la tuberculose.

Les professeurs DELAUDE et ALBAREDE (23) concluent qu'il s'agit là :

— d'un antibiotique de relais de premier plan ;

— d'un antibiotique d'appoint intéressant ;

— d'un antibiotique de sécurité.

C'est ce que nous allons essayer de montrer dans les pages qui suivent, afin de dégager les normes de cette sécurité et les conditions de sa réalisation.

CHAPITRE III

TOXICITE OCULAIRE

Parmi les effets possibles d'un traitement prolongé par l'éthambutol, celui sur lequel on a le plus insisté, avec juste raison, est son action possible sur la vision. Elle fût mise en évidence dès les premiers essais effectués, aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

I - LES DONNEES EXPERIMENTALES

Plusieurs travaux relatifs à l'action toxique de l'éthambutol vis à vis de l'appareil oculaire de certains animaux, ont été pubiés. Si comme toujours, les conclusions déduites de l'expérimentation animale ne s'appliquent pas intégralement à l'homme, elles constituent néamoins un critère d'orientation.

1) - Chez le chien, une étude portant sur une durée d'un an (CAPPIELLO et coll.) (15) (KAISER) (46), a comporté six animaux pour chacune des doses : 0 - 25 - 50 - 100 et 200 mg par kilo ; trois animaux pour chacune des doses : 400 et 800 mg par kilo et un animal à 1.600 mg par kilo ; le produit est administré par voie orale en une seule prise journalière. Aucune mortalité n'est survenue parmi les groupes recevant les doses de 25 à 400 mg par kilo, excepté un animal à 100 mg par kilo et par jour. On note une décoloration du «tapetum lucidum» partielle aux doses de 50 et 100 mg, totale aux doses supérieures, sans que la vision ne semble affectée. Cette décoloration du tapis est probablement en rapport avec les propriétés chélatrices de l'éthambutol entraînant une fuite du zinc de l'organisme, comme l'ont remarqué BUYSKE et ses collaborateurs (13) ; cette dé-

perdition est particulièrement sensible au niveau du tapetum lucidum très riche en ce métal.

2) - Chez le singe, SCHMIDT I. G. (69) montre que l'administration pendant six mois, par voie orale, d'une dose journalière de 25 - 50 - 100 - 200 ou 400 mg par kilo, ne provoque aucun symptôme neurologique. Aux doses supérieures, 800 - 1200 et 1600 mg par kilo, on note des troubles de la coordination et de la respiration, et de la cécité. A l'examen anatomo-pathologique des animaux ayant présenté ces symptômes, on observe des lésions de dégénérescence du chiasma optique et du nerf optique

II - LES DONNEES CLINIQUES

A) Rappel nosologique et sémiologique

Le nerf optique comporte un faisceau de fibres d'origine maculaire et des faisceaux latéraux formés des fibres issues des rétines nasales en dedans et temporales en dehors. Les processus pathologiques l'atteignent rarement en totalité, mais se localisent plutôt sur certaines de ses parties. Les signes se groupent alors en syndromes caractéristiques de ces localisations. Actuellement on tend à diviser les atteintes du nerf optique en se fondant sur des considérations d'anatomie pathologique ; l'atteinte du nerf est axiale, périphérique ou transverse (HAMBRESIN et coll.) (41).

— La névrite axiale est localisée au faisceau maculaire. Elle se traduit par la présence d'un scotome central sans atteinte du champ visuel périphérique.

— La névrite périphérique provoque un rétrécissement distal du champ, qui n'atteint pas les parties centrales.

— La névrite transverse atteint la totalité du nerf et aboutit à une cécité rapide, d'où son autre nom de névrite diffuse.

Le terme de névrite axiale est préférable à celui de névrite rétrobulbaire des anciens auteurs. Ceux-ci entendaient par ce terme tout processus occupant le tronc du nerf et pensaient que sa manifestation la plus courante était la présence d'un scotome central, associé à une intégrité absolue de la périphérie du champ

visuel. Ce syndrome est en effet, très nettement individualisé, mais il n'indique pas ipso facto une localisation rétrobulbaire, et sa cause peut être au niveau de la papille, du tronc ou de la portion intracranienne du nerf optique. Il implique seulement une atteinte du faisceau maculaire.

Dans sa forme typique, le retentissement oculaire de l'éthambutol, bien connu depuis les travaux de LEIBOLD (48), réalise une névrite axiale rétrobulbaire, bilatérale et symétrique (DESCAMP) (24). On peut observer moins souvent, une atteinte périphérique et quelquefois, une participation papillaire visible à l'examen ophtalmoscopique. L'atteinte axiale, la plus fréquente, est bien mise en évidence par l'exploration des fonctions visuelles.

— L'acuité visuelle est constamment abaissée, généralemnt de l'ordre de 0,2 à 0,3. On peut dire, que lorsqu'il n'existe pas un trouble de la transparence des milieux, trouble de la cornée, trouble cristallinien et s'il ne s'agit pas d'un sujet amblyope, toute acuité visuelle inférieure à 6/10 est l'indice d'un trouble du fonctionnement maculaire. Par ailleurs l'acuité visuelle de loin est sensiblement meilleure que celle de près.

— La présence d'un scotome central est le seul élément absolu de diagnostic. Soupçonné par l'interrogatoire et l'étude de l'acuité visuelle (signe de la lettre nasale), sa mise en évidence est fondamentale et le relevé du champ visuel central doit être systématiquement pratiqué.

— L'étude de la fonction chromatique, montre constamment une dyschromatopsie qui atteint d'abord le couple du rouge et du vert ; ultérieurement le bleu et le jaune peuvent être pris aussi. L'altération de la fonction chromatique est un signe précoce, qu'on découvre constamment si on le recherche systématiquement.

— Il semble que l'électrorétinographie dynamique, selon la méthode de Jayle, soit à même de relever des perturbations qui ont l'avantage d'être enregistrées et comparées d'un examen à l'autre. FILIPONE et ses collaborateurs (28) ont constaté, sur une série de tracés de malades soumis à l'éthambutol, une légère mais constante réduction d'amplitude. Ces modifications régressent

avec l'amélioration clinique et finissent par disparaître.

Dans cette forme typique, l'aspect ophtalmoscopique est sensiblement normal ; cependant plusieurs auteurs, ont observé et rapporté des troubles du fond d'œil : papillite bilatérale (MIYATA.) (52) (VERIN et coll.) (83), hémorragies péripapillaires (YONEKURA, MORI et coll.) (90), atrophie optique (FRIEDMANN., MINE., YONEKURA et coll.) (33, 51, 89). Il faut noter toutefois que ces manifestations restent rares.

Quant à l'atteinte périphérique isolée du nerf optique, elle est moins fréquente que l'atteinte du faisceau central, et réalise un retrécissement concentrique du champ visuel (LEIBOLD., MINE.) (48, 51).

B) Revue de la littérature

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la toxicité oculaire de l'éthambutol au cours de son utilisation en clinique humaine. Les premières communications ont été faites à l'occasion du symposium de l'académie des sciences de New-York en 1966 et les résultats furent publiés dans les annales de cette académie dans le courant de la même année. Depuis et régulièrement, ont été rapportées des observations d'atteintes oculaires imputables de façon certaine à l'utilisation de l'éthambutol.

VERIN., PESME., YACOUBI et MORAX (83) ont observé pendant trois ans, 337 malades hospitalisés en milieu spécialisé. Chaque sujet a été suivi pendant au moins six mois. Il s'agissait de bacillaires avérés, la plupart ayant une imprégnation alcoolo - nicotinique manifeste. Dans tous les cas, l'éthambutol a été administré à raison de 25 mg par kilo et par jour, associé aux antituberculeux suivants : isoniazide, streptomycine, éthionamide ou prothionamide. Sur ce lot, trois malades ont présenté des complications oculaires toutes régressives,

— La première observation est celle d'un malade âgé de 31 ans, porteur d'une néphropathie d'origine infectieuse. Au bout de deux mois de traitement, il signale une baisse de vision, confirmée par la mesure de l'acuité visuelle qui est de 6/10 à droite et 3/10 à gauche. Le fond d'œil est normal à droite, tandis qu'à

gauche la papille est hyperhémiée et un peu étalée. Le champ visuel montre un petit scotome sus maculaire à gauche et un élargissement de la tache de Mariotte à droite. Le sens chromatique enfin, est altéré et montre un axe de deutéranopie. Le malade récupéra toutes ses fonctions visuelles, cinquante jours après l'arrêt du traitement.

— Le second cas est celui d'une malade âgée de 20 ans, traitée pour une bacillose pulmonaire avec fistulisation pleurale et résistant à l'isoniazide et à la kanamycine. Après deux mois de traitement à l'éthambutol, la surveillance ophtalmologique permit de découvrir une chute de l'acuité visuelle mésopique, une décoloration papillaire partielle à droite et une altération du sens chromatique, alors que l'acuité visuelle photopique est restée constamment à 10/10. L'arrêt de l'éthambutol amena une régression totale en 80 jours.

— La dernière observation est celle d'un homme de 29 ans, traité pour une tuberculose pulmonaire bilatérale avec des lésions excavées. L'atteinte oculaire, après 3 mois de prise de l'éthambutol, débuta brutalement par une papillite bilatérale avec scotome central important et chute de l'acuité visuelle. L'arrêt de l'éthambutol a amené la récupération, mais celle-ci fut longue à se dessiner, n'étant considérée comme totale qu'au bout de cinq mois.

FREOUR., TESSIER. et coll. (32) ont publié une étude se rapportant à 89 patients : 61 cas de tuberculose pulmonaire ancienne et 28 cas de tuberculose pulmonaire récente de première atteinte. L'éthambutol a été administré à une posologie variant entre 25 et 15 mg par kilo de poids corporel et par jour avec une moyenne de 20 mg.

Les auteurs ont relevé des incidents oculaires chez sept de leurs malades.

— Dyschromatopsie de type acquis au quatrième mois de traitement, complétée la semaine suivante d'un retrécissement des isoptères centraux du champ visuel, sans signe de souffrance maculaire, signant une névrite toxique à son début, chez un diabétique âgé de 56 ans. L'arrêt du traitement amène la régression des anomalies constatées en trois mois.

— Dyschromatopsie isolée au quatrième mois de traitement,

chez un sujet grabataire en monothérapie, qui succombera trois mois plus tard en milieu sanatorial d'une hémoptysie.

— Retrécissement isolé des isoptères centraux du champ visuel au quatrième mois de traitement ; celui-ci est continué à la posologie de 15 mg par kilo et par jour sous surveillance ophtalmologique bimensuelle qui ne révèle pas d'aggravation des troubles.

— Baisse isolée de l'acuité visuelle au deuxième mois de traitement, chez une jeune fille de 18 ans, constatée en basse luminosité, sans signe de souffrance maculaire, régressant en un mois après l'arrêt de l'éthambutol.

— Même baisse de l'acuité visuelle en basse luminosité, chez un homme de 36 ans, au deuxième mois de traitement. Régression après que la posologie fut réduite à 15 mg par kg et par jour.

— Papillite exsudative sans baisse de l'acuité visuelle, de ce fait difficilement imputable à l'éthambutol, non aggravée sous traitement.

— Signes de souffrance maculaire avec baisse discrète de l'acuité visuelle, chez un éthylique avéré, fumeur, porteur d'une névrite optique alcoolo - tabagique, sans doute aggravée par l'éthambutol. Il n'y a pas eu d'aggravation sous traitement maintenu inchangé.

TACQUET. et DEVULDER. (73) envisagent la tolérance et l'activité thérapeutique de l'éthambutol prescrit pendant des délais de 3 à 15 mois chez 150 malades atteints de tuberculose pulmonaire.

Les patients inclus dans cette thérapeutique ont été divisés en deux groupes, selon que leur tuberculose pulmonaire, toujours prouvée bactériologiquement, était :

— récente, non encore traitée par les antibiotiques tuberculostatiques (85 observations).

— ou ancienne, déjà traitée par des substances antibacillaires différentes de l'éthambutol (65 cas).

L'éthambutol, prescrit en association avec d'autres antituber-

culeux, a été administré quotidiennement par voie orale, à la dose de 25 mg par kilo de poids corporel pendant deux mois, puis à la dose de 15 mg par kilo pendant les mois suivants. Une surveillance ophtalmologique minutieuse a été instaurée ; elle comportait l'examen du fond d'œil, des relevés campimétriques et l'étude de la vision des couleurs.

L'activité thérapeutique de l'éthambutol s'est avérée particulièrement satisfaisante dans les deux groupes de malades et l'amélioration clinique, radiologique et bactériologique fût souvent spectaculaire.

Deux sujets ont présenté des complications oculaires que les auteurs rapportent sans détailler :

— Une femme de 30 ans, traitée par EMB, INH et SPY pour une tuberculose pulmonaire sévère et bilatérale, a présenté une dyschromatopsie après quatre mois de traitement.

— Un homme de 34 ans, également atteint de tuberculose pulmonaire sévère, déjà traité antérieurement, a accusé des signes de névrite optique rétro-bulbaire, avec baisse de l'acuité visuelle et troubles de la vision des couleurs, après cinq mois de traitement associant l'EMB, l'isoniazide et l'éthionamide.

Ces manifestations oculaires se sont avérées spontanément régressives, deux à trois semaines après l'interruption du médicament. Les auteurs concluent :

«l'éthambutol apporte indéniablement à l'arsenal thérapeutique antituberculeux une arme nouvelle, à la fois puissante et bien tolérée, malgré les risques d'une toxicité oculaire dont les manifestations s'avèrent spontanément régressives à l'arrêt du traitement.

PLACE., PEETS., BUYSKE. et LITTLE. (60) ont publié une étude de l'éthambutol se rapportant à des sujets indemnes et à des sujets tuberculeux. Ils ont ainsi traité 27 malades (22 blancs, 5 noirs) se décomposant en 19 hommes et 8 femmes. Chez cinq d'entre eux, ils ont observé des anomalies visuelles :

— Déficit central ;
— Trouble du sens chromatique.

Ces manifestations ont été découvertes par l'étude du sens chromatique et elles sont survenues chez des sujets qui ne présentaient pas de prédispositions ou d'antécédents pouvant déclencher l'apparition d'une névrite.

— La première observation est celle d'une femme blanche de 49 ans, tuberculeuse depuis l'âge de 37 ans, qui a présenté des troubles oculaires après un traitement de trois mois et demi à la dose de 50 mg par kilo et par jour. Il s'agissait d'une modification de la vision des couleurs dont elle s'était elle-même aperçue. La dose a été alors diminuée (25 mg/kg/j) puis arrêtée complètement pendant huit semaines. On a alors assisté à une disparition des manifestations oculaires. Le traitement a été repris d'abord à la dose de 18 mg/kg/j. puis de 25 mg/kg/j., ce qui a entraîné une rechute avec baisse de l'acuité visuelle. Le traitement de nouveau a été interrompu et la guérison est survenue après 18 semaines d'interruption.

Au point de vue ophtalmoscopique, il n'y a pas eu de modifications au fond d'œil et il semble s'être agi uniquement d'un déficit rétrobulbaire.

— La seconde observation est celle d'un homme de race blanche, âgé de 48 ans et traité pendant cinq mois à la dose de 50 mg/kg/j. puis pendant douze mois à raison de 25 mg/kg/j. Il a, au bout de ces 17 mois de traitement signalé une baisse de l'acuité visuelle qui a rapidement régressée après l'arrêt du traitement.

— Le troisième malade est un homme de race blanche âgé de 72 ans, tuberculeux depuis cinq ans, diabétique avec gangrène aux membres inférieurs et insuffisance cardiaque, qui fût traité à la dose de 50 mg/kg/j. Après vingt-six mois de traitement, l'acuité visuelle était réduite à vingt-trois centièmes aux deux yeux. La récupération se fit en quatre mois sans aucune manifestation au fond d'œil. On peut noter au passage que ce malade avait une discrète rétinite diabétique.

Les deux derniers malades ont eu des incidents oculaires avec un traitement qui n'avait pas dépassé la dose de 25 mg/kg/jour.

— L'un d'eux est un diabétique de 71 ans avec une rétinite accusée et qui avait déjà fait une paraplégie sous traitement par la

streptomycine. Il présenta au bout de neuf mois une baisse de l'acuité visuelle, qui fut récupérée vingt-quatre semaines après l'arrêt de l'éthambutol.

— Le deuxième malade est un homme de 64 ans, qui après quatre mois de traitement à l'éthambutol, présenta une baisse de l'acuité visuelle à 2/10 aux deux yeux. L'amélioration survint 18 semaines après l'arrêt du traitement ; celui-ci fut alors repris à la dose de 40 mg/kg/jour, ce qui entraîna une rechute au bout d'une semaine et un nouvel arrêt de l'éthambutol.

BOBROWITZ. (5) dans son article sur le traitement de la tuberculose pulmonaire, signale l'apparition de troubles oculaires chez deux malades parmi 111 sujets suivis. Ils avaient reçu des doses d'éthambutol de 25 mg par kilo et par jour, associé à d'autres antituberculeux :

— Chez le premier malade, après deux mois et demi de ce traitement, l'acuité visuelle est tombée à 1/10, suivie d'une amélioration après une semaine de suspension de l'éthambutol, qui fut alors repris à la dose de 15 mg/kg/jour.

— Le deuxième malade était un sujet diabétique, qui après deux mois de traitement, accusa une baisse de l'acuité visuelle. L'éthambutol fut interrompu pendant 15 jours, puis repris à la dose de 15 mg/kg/jour sans qu'aucune manifestation oculaire ne réapparaisse.

LEIBOLD. (48) a été l'un des premiers à décrire les accidents oculaires au cours de la thérapeutique par l'éthambutol. Il s'agit de névrites rétrobulbaires à scotomes para-centraux, avec indentation des isoptères périphériques et atteintes du sens chromatique.

Ses résultats s'établissent d'après une série de 118 malades, dont 69 % étaient de sexe masculin. 59 ont eu une dose supérieure à 35 mg/kg/jour et constituent le groupe fort (le hit dosage group) ; les 59 autres ont eu un dosage inférieur à 30 mg/kg/jour et constituent le groupe ordinaire. Il a observé dans le groupe à dosage le plus élevé, douze névrites rétrobulbaires : sept axiales et cinq péri-axiales. Dans le groupe à dosage faible,

il n'y a eu que deux cas de névrites, toutes deux axiales et aucune péri-axiale.

Dans le groupe à dosage élevé, les complications oculaires apparaissent en moyenne au bout de 190 jours (de 79 à 313 jours avec une dose moyenne de 43 mg/kg/jour). Il se constitue alors une névrite axiale et il faut une période de sevrage de trois à onze mois, pour voir survenir la récupération des fonctions visuelles (en moyenne six mois et demi). Il est à remarquer cependant que malgré l'arrêt du traitement, deux malades ont gardé une acuité visuelle basse avec décoloration papillaire. Dans ce même groupe, les névrites péri-axiales sont survenues au bout d'un laps de temps variant de 69 à 186 jours (en moyenne 125 jours), pour une dose de 47 mg/kg/jour. Il n'a pas été noté chez ces malades de baisse de l'acuité centrale, mais uniquement une dyschromatopsie d'axe rouge-vert en dehors des signes périmétriques. L'amélioration survenait rapidement après l'arrêt du traitement, en moyenne au bout d'une vingtaine de jours.

Dans le groupe ordinaire, il n'y eut que deux névrites axiales. Une est survenue au bout de quatre mois et demi de traitement, chez un malade qui recevait de l'éthambutol à raison de 20 mg/kg/jour ; l'arrêt du traitement est suivi une semaine après, d'une amélioration sensible. L'autre est apparue chez un sujet qui présentait déjà une baisse de l'acuité visuelle par cataracte et qui était traité à la dose de 25 mg/kg/jour pendant sept mois et demi. L'arrêt de l'éthambutol amena encore la récupération, au bout de trois mois.

L'auteur tire, en commentant ses résultats, les conclusions et remarques suivantes :

— Dans le groupe à dosage élevé, 12 % des malades ont eu une atteinte oculaire du type axial, 8,5 % du type péri-axial. Après l'arrêt de la thérapeutique par l'éthambutol, la récupération est survenue au bout de six mois et demi dans les formes axiales et dix-neuf jours dans les formes péri-axiales.

— Dans le groupe à dosage faible, 3,4 % des sujets ont fait une névrite axiale et la récupération est survenue après un temps variant de deux semaines à trois mois.

— Il est donc évident, qu'un malade traité avec des doses faibles, et néanmoins suffisament actives sur le plan bacillaire, ne doit pas faire de complications oculaires graves. Dans l'éventualité rare où celles-ci surviennent, elles s'avèrent toujours régressives à l'arrêt de la thérapeutique.

PAHLITZSCH. et TIBURTIUS. (56) estiment que la dose limite à ne pas dépasser, est de 25 mg par kilo et par jour, d'autant plus que l'efficacité tuberculeuse est obtenue avec des doses moindres de l'ordre de 15 mg/kg/jour.

Les accidents oculaires observés sont une atteinte toxique rétrobulbaire, dont le début peut se situer quelques semaines à quelques années après le début du traitement ; ils signalent en outre, la possibilité d'atteinte des nerfs oculo-moteurs.

Leur groupe d'étude comporte 300 patients : 185 hommes âgés de 5 à 77 ans et 115 femmes de 7 à 78 ans. Ils ont eu au moins, un traitement de six à douze semaines d'éthambutol à des doses de 25 mg/kg/jour, auquel s'ajoutaient d'autres antituberculeux. Tous les malades ont été hospitalisés pendant une période variant de quatre semaines à vingt et un mois. Sur l'ensemble des sujets, huit complications oculaires ont été décelées. Les auteurs détaillent les observations de quelques malades :

— Un malade de 36 ans, a présenté au bout de 60 jours de traitement, un retrécissement concentrique bilatéral du champ visuel, ce qui a entrainé l'arrêt de l'éthambutol. Les divers examens pratiqués dans les jours qui suivent, ont montré une aggravation des symptômes et ce n'est que trois mois plus tard, que l'on note un début d'amélioration, qui a abouti à une récupération complète. Le fond d'œil, aussi bien à droite qu'à gauche, est resté normal tout au long de l'évolution.

— Un homme de 34 ans, a présenté au bout de 74 jours de traitement, un scotome central de l'œil gauche. La régression a été totale trois semaines après l'arrêt de l'éthambutol. Toutes les autres fonctions visuelles étaient restées normales avec en particulier, absence d'altérations ophtalmoscopiques.

— Un homme de 57 ans, après 46 jours de traitement, à la dose de 25 mg/kg/jour, a présenté une encoche du champ temporal

droit, sans atteinte des autres fonctions visuelles. Quinze jours après l'arrêt du traitement, tout était rentré dans l'ordre.

— Dans un autre cas, une deutéranomalie est apparue 105 jours après l'institution de l'éthambutol. Le traitement est arrêté et en quelques jours, le sens chromatique était redevenu normal ; bien plus, il n'a pas été observé de nouveaux troubles après la reprise de l'éthambutol.

— Trois autres malades (deux hommes et une femme), ont présenté après douze semaines de traitement à 25 mg/kg/jour, un scotome central relatif d'un seul côté. Dans deux cas, ce scotome a disparu sans interrompre le traitement, mais simplement en diminuant la dose ; dans le dernier cas, il a été nécessaire d'interrompre l'éthambutol pendant deux semaines pour obtenir une restitution ad integrum.

— Enfin le dernier cas est celui d'une femme de 56 ans, très gravement atteinte, qui après un traitement de six semaines, a présenté une névrite rétrobulbaire d'un seul œil avec scotome central absolu et baisse de l'acuité visuelle de 10/10 à 2/10. Le traitement est interrompu, mais le décès de la malade survenu treize jours plus tard, par atteinte cardiaque, n'a pas permis de suivre l'évolution.

Les auteurs concluent en insistant sur la fréquence peu élevée des accidents oculaires, puisqu'ils notent seulement huit cas parmi 300 patients soumis à l'éthambutol. Par ailleurs, dans deux cas les lésions étaient si minimes, qu'elles ont disparu sans interrompre la thérapeutique, mais simplement en diminuant les doses. Dans deux autres cas, les lésions ont persisté après l'arrêt du traitement, mais l'une des deux observations est celle de la malade décédée, et l'autre verrait son atteinte oculaire évoluer favorablement. Pour eux l'éthambutol, peut être utilisé sans crainte mais à des doses ne dépassant pas 25 mg/kg/jour.

BERTI. (4) afin d'étudier la toxicité de l'éthambutol, a soumis à des contrôles périodiques — examens biomicroscopique et ophtalmoscopique, acuité visuelle, vision des couleurs et périmétrie — trente sujets, quinze hommes et quinze femmes, âgés de 19 à 76 ans et porteurs de formes tuberculeuses récentes ou

chroniques. Ils ont reçu de l'éthambutol par voie orale, à des doses s'échelonnant entre 30 et 56 mg/kg/jour pendant une durée allant de deux mois et demi à onze mois. Quatre manifestations oculaires sont apparues.

— Un sujet traité pendant deux mois et demi à la dose de 40 mg/kg/jour, a présenté à la périmétrie de Goldmann avec mire blanche, un petit scotome central absolu monolatéral ; ce scotome a disparu complètement quinze jours après la suspension du traitement.

— Trois sujets ont montré une tendance à la tritanopie au Panel D 15. Tous les autres tests se sont révélés normaux.

A l'inverse, d'autres auteurs ont démontré dans leurs travaux, que l'utilisation de l'éthambutol à des doses adéquates mais néanmoins efficaces, semble mettre à l'abri des complications oculaires.

BERTI., VINCIGERRA. et CARTA. (4), BOSCHI., GERCHIAI et GINESU. (7), GOMEZ-PIMIENTA et ses collaborateurs. (37), GRASSI. et MAMARELLA. (38), RAMELLI. et MAPELLI. (64) ne relèvent aucune agression de la sphère visuelle au cours de l'utilisation de l'éthambutol.

SOLE., MOLINA. et ROUHER. (72) ont suivi vingt-huit tuberculeux traités par l'éthambutol à la dose moyenne journalière de 20 à 25 mg par kilo de poids corporel, en association avec d'autres tuberculostatiques.

Une surveillance ophtalmologique mensuelle était pratiquée et comportait systématiquement :

1 - Examens cliniques de routine.

— prise de l'acuité visuelle à l'échelle de Monroyer ;

— acuité visuelle de près ;

— examen biomicroscopique ;

— ophtalmoscopie ;

— prise du tonus oculaire ;

. par indentation ;

. par aplanissement.

2 - Examens paracliniques.

— champ visuel :
  . photopique (Goldmann) ;
  . mésopique haut (Jayle) ;
— fonction chromatique :
  . tables d'Ishihara ;
  . atlas de Hardy, Rand, Ritter ;
  . anomalloscope de Nagel modèle I ;
  . Panel D 15 ;
  . Farnsworth 100 Hue.
— électrorétinographie par méthode de sommation :
  . statique ;
  . dynamique ;
— potentiel évoqué visuel dans 10 cas seulement.

Au bout de 18 mois de surveillance, aucune anomalie n'a été relevée. La drogue n'a jamais été utilisée seule, mais en association constante avec d'autres médicaments : streptomycine, isoniazide et prothionamide. Aucun effet nuisible ou de potentialisation n'a jamais été observé dans ces traitements mixtes.

Les associations morbides, éthylisme, diabète, syphilis, qui avait été relevées au préalable chez certains de ces malades, n'ont modifié en aucune manière leur réceptivité à la drogue.

Les auteurs concluent : «ainsi sur la série de patients examinés, et dans les conditions thérapeutiques utilisées (prise unique à la dose journalière de 1 gr à 1,250 grs), nous n'avons constaté aucune altération oculaire, aussi bien dans les tests étudiant plus précisément la fonction rétinienne, électrorétinographie, champ visuel, ophtalmoscopie, que dans les tests explorant le nerf optique : champ visuel, potentiels évoqués visuels, couleurs».

LANGLOIS. (72) a suivi 75 malades présentant des rechutes de tuberculoses avec B.K. résistants aux thérapeutiques classiques. L'éthambutol a été administré à la dose de 25 mg par Kilo et par jour en association avec la Rifadine. Un bilan oculaire avait été établi avant le début du traitement et d'une façon systématique tous les mois, pendant un an. L'examen a porté sur

l'acuité visuelle, le sens chromatique relevé au Farnsworth, le champ visuel et le fond d'œil.

Aucune complication oculaire n'a été retrouvée et l'auteur de conclure qu'il est heureux que l'emploi de ce produit ne soit pas entaché de complications oculaires aux doses indiquées, car son activité est spectaculaire. Il rapporte la guérison en trente jours d'une bacillose grave, évoluant depuis quatorze ans.

GENEVRIER. (34) a étudié l'action de l'éthambutol sur 70 malades, traités pendant un temps plus ou moins prolongé aux doses suivantes : 25 mg/kg/jour durant les deux premiers mois, 15 mg ultérieurement. Ces malades ont été choisis au hasard et présentaient tous des tuberculoses plus ou moins graves. Ils ont été soumis à un examen oculaire complet mensuel comprenant notamment : la recherche de la dyschromatopsie, la mesure de l'acuité visuelle, la détermination du champ visuel.

Sur les 70 cas, les résultats tant cliniques, que bactériologiques et radiologiques ont été jugés satisfaisants dans 54 observations. La tolérance a été parfaite sans aucune exception. Les examens oculaires n'ont jamais montré d'anomalies et pas une seule fois, la thérapeutique n'a dû être interrompue de ce fait. L'auteur considère qu'avec l'éthambutol, l'arsenal thérapeutique dispose d'un produit d'une grande utilité, que son efficacité le place au premier rang des tuberculostatiques, et qu'il suit de près les antibiotiques considérés actuellement comme majeurs. Il joint à son efficacité une très grande maniabilité. Sa toxicité vis-à-vis du nerf optique bien connue expérimentalement et qui ne donne au surplus que des lésions réversibles, ne semble pas s'observer aux doses thérapeutiques habituelles.

FILIPONE., BARNABE. et BONNANI. (29) envisagent la tolérance de l'éthambutol prescrit chez 15 malades, de sexe masculin, âgés de 25 à 61 ans et tous atteints de tuberculose chronique. Le produit a été administré en monothérapie à la dose de 25 mg/kg/jour. Les patients ont été soumis, outre aux examens cliniques, bactériologiques et radiologiques de routine, à un bilan oculaire systématique qui comportait :

- prise de l'acuité visuelle ;
- relevé du champ visuel ;

- prise du tonus oculaire ;
- examen direct du fond d'œil ;
- étude de la vision des couleurs ;
- étude électrorétinographique et adaptométrique.

Au bout de quatre mois de traitement, aucune baise de l'acuité visuelle n'a été constatée. Le champ visuel était resté constamment normal, ainsi que l'aspect ophtalmoscopique. L'étude de la fonction chromatique n'a pas révélé de dyschromatopsies. La courbe adaptométrique n'a pas présenté de modifications anormales, même aux luminosités les plus basses. Toutefois l'électrorétinographie a montré, une légère mais constante réduction de la réponse des photorécepteurs, sous la forme d'une diminution de l'ampleur de l'onde «b».

C) Nos observations

Entre 1966 et 1970, 142 patients hospitalisés dans le service de Pneumo-phtisiologie du Professeur DELAUDE, ont été soumis à une surveillance optalmologique durant leur traitement par l'éthambutol. Celui-ci a été prescrit à la dose moyenne quotidienne de 25 mg/kg/jour, en association avec d'autres antituberculeux variables selon les cas. Les malades dont les âges extrêmes varient entre 17 et 70 ans, présentaient une tuberculose récente, non encore traitée pour les uns, invétérée et multidroguée pour les autres. Les résultats thérapeutiques de l'éthambutol ont été jugés selon trois ordres de critères :

— cliniques : disparition de la symptômatologie fonctionnelle respiratoire, défervescence thermique, reprise pondérale et normalisation de la VS.

— radiologiques : régression des lésions avec notamment, disparition des images cavitaires.

— bactériologiques : négativation de l'expectoration authentifiée par cinq cultures, séparées par quinze jours d'intervalle, consécutivement négatives. La date de négativation partait du jour de la première des cinq cultures négatives consécutives.

En étroite liaison avec le service de la Clinique Ophtalmologique du Professeur DEODATI, la surveillance de ces malades a été

pratiquée régulièrement tous les mois ; elle comportait systématiquement :

— des examens de routine : prise de l'acuité visuelle de loin et de près, biomicroscopie, prise du tonus oculaire et optalmoscopie.

— des explorations paracliniques : champ visuel (tables d'Amsler, cartons de Haitz, périmètre de Goldmann), sens chromatique (tables d'Ishihara, atlas de Mardy Rand Ritter, Panel D 15 et Farnsworth 100 Hue), enregistrement électrique (électrorétinographie statique et dynamique selon la méthode de Jayle).

Les résultats thérapeutiques sont favorables de façon globale dans 80 % des cas (100 % de résultats favorables dans les tuberculoses récentes). Tous les critères choisis comme base d'appréciation furent nettement améliorés, l'évolution étant dans quelques cas même spectaculaire et l'action de l'éthambutol jugée dans d'autres comme salvatrice. Trois malades ont présenté des complications oculaires dans notre série.

OBSERVATION N° 1

Madame B... Dalila, 33 ans, est hospitalisée pour une tuberculose pulmonaire chronique, bilatérale et étendue. Toutes les cultures se sont révélées positives avec B.K. résistants aux trois antibiotiques majeurs : SPY, INH et PAS.

Elle n'est pas diabétique et son bilan rénal est normal. Un bilan ophtalmoscopique a été pratiqué avant la mise en route du traitement par l'éthambutol :

— l'œil droit est normal (AV = 9/10) ;

— l'œil gauche présente une taie cornéenne paracentrale et est amblyope (AV = 1/20).

L'éthambutol est alors administré à la dose quotidienne de 25 mg/kg en association avec treventix, isoniazide, cyclosérine et viocine. Le bilan devint rapidement satisfaisant :

— sur le plan clinique, l'état général est amélioré avec reprise pondérale notable et disparition de la symptomatologie respiratoire fonctionnelle.

— sur le plan bactériologique, les bacilloscopies directes et les cultures de B.K. sont négatives depuis la fin du premier mois.

— sur le plan radiologique les résultats bien sûr moins spectaculaires étant donné l'ancienneté des lésions ; peuvent être estimés bons, notamment des images cavitaires du lobe de Nelson droit se sont complètement détergées.

Les accidents oculaires apparurent au bout de neuf mois de traitement, soit après une dose totale de 438 grammes d'éthambutol. L'atteinte a été franche, marquée par l'apparition de douleurs péri-orbitaires et par une gêne à la vision de près.

L'acuité visuelle est réduite à 5/10 à droite, l'œil gauche toujours amblyope et encore plus mauvais. Le champ visuel montre un retrécissement concentrique sans scotome central. L'examen du fond d'œil révélait un œdème papillaire bilatéral discret, sans exsudats ni hémorragies. L'examen biomicroscopique est normal à droite et montre à gauche la taie cornéenne paracentrale déjà notée. Le tonus oculaire est normal ODG.

L'EMB est arrêté le jour même, et une thérapeutique associant antalgiques et vitamines B est mise en œuvre. Une semaine après, un nouveau bilan est pratiqué. L'acuité visuelle est toujours de 5/10 à droite, l'œdème papillaire a régressé, par contre le champ visuel s'est encore retréci.

Au bout de 15 jours l'amélioration objective est nette, en ce sens que les papilles sont redevenues normales, mais cette amélioration ne se manifeste par ailleurs par aucune modification subjective, en particulier l'acuité visuelle reste toujours à 5/10 ; quant au champ visuel il est peu modifié.

Un mois après l'arrêt du traitement, on assiste à une récupération complète de l'acuité visuelle qui est redevenue ce qu'elle était avant le traitement par l'EMB. Le fond d'œil est absolument normal et seul le champ visuel, malgré une nette amélioration, est encore retréci.

Deux mois plus tard, le traitement fût repris à une posologie légèrement inférieure, soit une dose quotidienne de 20 mg par kg de poids corporel. Il dût être rapidement arrêté, car une rechute brutale se produisit quinze jours après, avec chute de l'AV

à 4/10 à droite, œdème papillaire légèrement plus important et retrécissement concentrique du CV. L'EMB est alors abandonné de façon définitive chez cette malade, qui deux mois plus tard récupéra intégralement toutes ses fonctions visuelles.

Il s'agit donc ici d'un cas de névrite optique totale, ayant rechuté à la reprise de l'EMB et régressant complètement à l'arrêt de ce produit.

OBSERVATION N° 2

Monsieur A... Jean, 38 ans, présente une tuberculose pulmonaire chronique, anciennement traitée par double collapsothérapie avec de grosses images radiologiques bilatérales et multi-excavées. La preuve bactériologique a été apportée aussi bien en bacilloscopie directe qu'en culture.

L'antibiothérapie antituberculeuse, prescrite pendant longtemps, a été très difficile à conduire étant donné, d'une part, les résistances acquises et d'autre part, les intolérances du malade. Celui-ci est alors admis dans le service pour subir un traitement par l'EMB.

Un bilan préalable a montré l'intégrité de l'appareil oculaire, de l'état rénal et l'absence de diabète.

L'EMB est administré à la dose quotidienne de 25 mg par kg de poids corporel en association avec : Treventix, SPY et INH.

Le malade fût rapidement amélioré sur le plan clinique, négativé au point de vue bactériologique dès le quinzième jour de traitement, tandis que l'aspect radiologique évoluait peu du fait du caractère ancien et invétéré des lésions.

Malheureusement, au bout d'une année de traitement caractérisée par une évolution très favorable, deux bacilloscopies directes de contrôle se sont révélées positives. Le malade a été de nouveau hospitalisé et le traitement fut modifié ; à l'éthambutol vinrent s'ajouter la rifampicine, l'isoniazide, le treventix et la streptomycine. La rechute bactériologique fut ainsi rapidement jugulée et les cultures devinrent négatives. Le traitement fut cependant maintenu pour achever cette évolution favorable.

Les bilans ophtalmologiques se sont révélés normaux pendant cette longue période et ce n'est que trois ans et demi après, et sans interruption aucune dans la prescription de l'éthambutol, que des accidents oculaires sont survenus. Le malade signale de lui-même une baisse de vision perceptible surtout en ambiance mésopique.

L'acuité visuelle est réduite à 6/10 à droite et 7/10 à gauche. Le relevé du champ visuel montre l'existence d'un très discret scotome central relatif, alors que le sens chromatique étudié au Farnsworth est perturbé avec une dyschromatopsie d'axe rouge-vert. L'examen du fond d'œil montre des papilles de coloration normale et à bords nets.

L'éthambutol est arrêté et un nouveau bilan est pratiqué une semaine après. Il est sans grandes modifications, exceptée l'acuité visuelle dont la réduction est plus marquée, puisqu'elle est de 4/10 ODG.

Un mois après l'arrêt du traitement, une évolution favorable commença à se dessiner et trois mois plus tard, le malade a récupéré une acuité visuelle de 10/10 à chaque œil avec intégrité totale du champ visuel. Il persistait seulement une légère dyschromatopsie à droite pour le rouge qui est vu rose ; elle rétrocéda complètement au bout de cinq mois, le sens chromatique le plus différencié étant bien entendu le dernier à être récupéré.

Il s'agit donc d'un cas de tuberculose pulmonaire chronique avec rechute bactériologique, qui a présenté au bout de trois ans et demi de thérapeutique par l'éthambutol, une névrite optique entièrement régressive.

OBSERVATION N° 3

Monsieur B.... Raymond, 56 ans, est traité depuis plus de six mois pour une tuberculose pulmonaire bilatérale, bactériologiquement confirmée, prédominant au niveau du poumon droit où elle revêt l'aspect d'une lobite supérieure multi-excavée, avec ensemencement bronchopneumonique de toute la base droite.

Le traitement antibacillaire, comportant isoniazide, streptomycine et PAS, avec ensuite cyclosérine et kanamycine, avait donné rapidement un bon résultat, mais s'était heurté à de nom-

breuses manifestations d'intolérance, en particulier une allergie cutanée très imporatnte au rimifon et une atteinte toxique hépatique par le PAS.

Ce malade n'avait aucun antécédent notable ; glycémie et bilan rénal étaient normaux. L'examen ophtalmologique préalable, n'avait révélé aucune anomalie oculaire.

Le patient reçoit chaque jour 1,60 grs d'thambutol, soit une posologie de 25 mg par kilo de poids corporel. Le traitement fut alors mieux supporté et l'amélioration continua sur les triples plans clinique, bactériologique et radiologique. Malheureusement, et de façon rapide par rapport aux deux accidents déjà notés, le malade se plaignit au bout d'un mois d'une gêne visuelle accentuée surtout le soir, associée à une douleur profonde rétrobulaire.

La baisse de l'acuité visuelle est importante : 6/10 à droite (10/10 avant l'éthambutol) et 4/10 à gauche (8/10 avant l'éthambutol). L'aspect ophtalmoscopique est sensiblement normal des deux côtés. L'étude de la vision colorée révèle un déficit peu important où prédomine un axe rouge-vert et le relevé du champ visuel, quoique difficile, montre l'absence de scotome central. Un électrorétinogramme a été pratiqué et mettait en évidence une discrète souffrance du système photopique caractérisée surtout par une légère diminution d'amplitude avec le stimulus rouge.

L'éthambutol est arrêté et une vitaminothérapie B intensive instituée. L'amélioration fut notable et rapide, puisque trente jours plus tard, le malade a retrouvé son état oculaire antérieur avec notamment une acuité visuelle de 10/10 à droite et de 8/10 à gauche. Il partit en sanatorium pour poursuivre le traitement suivant : trécator et isoxyl.

Dix mois plus tard, il est de nouveau hospitalisé pour bilan. Son état est jugé stationnaire et surtout, les images radiologiques ne montraient aucune tendance à l'involution.

La décision de reprendre l'éthambutol en association avec le trécator fut prise et le malade reçut 25 mg par kilo et par jour pendant deux mois, ramené ensuite à 15 mg. Sous l'influence de ce traitement :

— très bonne amélioration de l'état clinique ;

— qui s'accompagne d'une guérison bactériologique, les examens répétés des crachats étant négatifs aussi bien en bascilloscopies directes qu'en cultures ;

— sur le plan radiologique, l'évolution est moins spectaculaire, les résidus étant très probablement dûs à des lésions séquellaires non susceptibles de modifications.

Cinq mois après, la grave tuberculose de Monsieur B . . . pouvait être considérée comme en parfaite voie de guérison. Pour sa part la surveillance ophtalmologique strict dont bénéficia ce malade à l'occasion de cette reprise de l'éthambutol, n'a permis de relever aucune altération oculaire aussi bien dans les tests étudiant plus précisément la fonction rétinienne, que dans les tests explorant le nerf optique.

ETUDE SYNTHETIQUE

Malgré la longueur d'un bon nombre de traitements, la tolérance clinique, dans notre série a été excellente. Un seul malade en effet, a présenté une diarrhée importante nécessitant l'arrêt de l'éthambutol après cinq mois de traitement. Il faut insister encore sur la facilité avec laquelle tous les malades ont accepté la prise de ce médicament, même pour ceux traités depuis plus de 18 mois.

Malgré la toxicité oculaire expérimentale de l'éthambutol, nous avons été frappés par la rareté des accidents oculaires authentiques dans notre lot de malades. Nous relevons en effet seulement trois accidents de traduction clinique comparable : névrite optique bilatérale avec chute brutale et marquée de l'acuité visuelle, accusée spontanément par les malades. Un cas a présenté un discret œdème papillaire.

Ces trois patients recevaient 25 mg par kilo d'éthambutol depuis respectivement un mois, neuf mois et trois ans et demi. Aucun n'avait par ailleurs d'altérations de la fonction rénale. Après arrêt du traitement, la régression a chaque fois été totale.

Chez un de ces malades, l'éthambutol a pu être repris dix mois plus tard à la même dose ; cinq mois après cette nouvelle reprise, aucune altération oculaire n'est apparue.

Par contre chez une autre malade, la reprise de l'éthambutol deux mois après le premier accident, a entrainé presque aussitôt une nouvelle chute de l'acuité visuelle. La récupération était à nouveau totale après suppression de l'éthambutol.

A côté de ces accidents oculaires authentiques, la surveillance ophtalmologique régulière a dépisté parfois des variations isolées de la discrimination des couleurs. C'est ainsi que l'on a pu voir apparaitre une dyschromatopsie chez trois malades, mais qu'à l'inverse trois dyschromatopsies constatées avant le traitement, ont disparu sous éthambutol. De même il y a des variations spontanées de l'acuité visuelle et FEREBEE (27) a montré que les modifications légères de la vision étaient aussi fréquentes dans le groupe témoin recevant isoniazide et PAS que parmi les malades recevant de l'éthambutol.

Chez tous ces malades, et malgré ces variations contradictoires, le traitement a été poursuivi sans qu'apparaissent d'autres perturbations ophtalmologiques.

Enfin les tares oculaires, présentes chez sept de nos malades (choroïdose myopique, rétinapathie diabétiques) n'ont pas été modifiés par le traitement.

(choroïdoses myopiques, rétinapathies diabétiques) n'ont pas été modifiées par le traitement.

Bien que la posologie ait été maintenue à 25 mg par kilo chez plus de la moitié des malades pendant tout le traitment, les accidents oculaires dans notre série sont rares (2%), bénins et entièrement réversibles à l'arrêt du traitement. Leur début est franc et leur traduction clinique évidente, sans que la surveillance ophtalmologique systématique ait permis de les prévoir. A l'inverse, les variations isolées, minimes, sans traduction fonctionnelle dans ces bilans systématiques, ne nous paraissent pas imputables à l'éthambutol.

CHAPITRE IV

ETIOLOGIE

I - LA FREQUENCE

Les accidents oculaires engendrés par l'utilisation de l'éthambutol sont estimés à des taux variables selon les séries. Cependant si on considère les auteurs adoptant un même protocole thérapeutique, celui généralement en usage, à savoir une dose quotidienne de 25 mg par kilo de poids corporel pendant les deux premiers mois, ramenée ultérieurement à 15 mg, nous trouvons des résultats comparables, avec une fréquence moyenne de 2,5%, ce qui est conforme aux chiffres trouvés dans notre série. (Tableau I).

Nous précisons bien que ces résultats sont ceux d'auteurs utilisant les mêmes dosages médicamenteux, car nous verrons ultérieurement l'incidence profonde de la posologie sur la physionomie de ce tableau, ainsi que celle, actuellemnt résolue, de la nature intime du produit.

Un autre point doit être discuté, celui du taux relativement élevé, si on se réfère à la posologie adoptée, qui est rapporté par FREOUR et ses collaborateurs (32). Cette contradiction n'est qu'apparente, parce que dans la littérature, les taux corespondent aux troubles cliniques spontanément signalés par les malades, alors que FREOUR qui avait soumis ses malades à une surveillance ophtalmologique très poussée, rapporte des manifestations aux stades infracliniques, quelquefois difficilement imputables à

l'éthambutol, sans troubles spontanément ressentis par les malades.

TABLEAU I

EFFETS SECONDAIRES OCULAIRES AUX DOSES THERAPEUTIQUES

AUTEURS	Nombre de cas traités	Accidents oculaires	Pourcentage %
Asayama	220	2	0,9 %
Bobrowitz	111	2	1,8 %
Freour	89	7	7,7 %
Mine	180	6	3,3 %
Miyata	421	15	2,7 %
Pahlitzsch	300	8	2,7 %
Parzuchowski	91	2	2,2 %
Tacquet	150	2	1,3 %
Verin	337	3	0,9 %
Nos résultats	147	3	2,1 %
Total	2041	50	2,5 %

Pour notre part, nous n'avons trouvé aucune relation entre ces fluctuations légères des fonctions visuelles et la thérapeutique par l'éthambutol, qui a été poursuivi dans de tels cas sans dommages supplémentaires.

La date d'apparition des accidents oculaires, est variable, de quelques semaines à quelques mois après le début du traitement (LEIBOLD) (48) (VERIN) (83) avec une moyenne de trois à

quatre mois. Cependant des atteintes beaucoup plus tardives ont été observées : 17 et 26 mois après le début du traitement pour deux des malades de PLACE (60), trois ans et demi pour un de nos malades.

Les fortes posologies raccourcissent notablement le délai d'apparition des atteintes oculaires, dont la fréquence ne semble pas modifiée par l'association à l'éthambutol d'autres antituberculeux. SOLE et ses collaborateurs (72) n'ont jamais observé d'effets nuisibles ou de potentialisation dans ces traitements mixtes.

II - LES FACTEURS DE LA TOXICITE

1 - La posologie

Les travaux de LEIBOLD (48) et ceux de PLACE (60), BOBROWITZ (5) et PYLE (62) ont montré que la fréquence d'apparition des signes de toxicité optique de l'éthambutol est fonction de la posologie médicamenteuse utilisée.

La toxicité oculaire de l'éthambutol est rare (2,5 %) chez les malades recevant quotidiennement 15 à 25 mg de ce produit par kilo de poids corporel. Elle s'accroît dans des proportions importantes lorsque cette posologie se trouve dépassée.

La comparaison des tableaux I et II est frappante à cet égard et les travaux de LEIBOLD (48) sont particulièrement démonstratifs : sur deux groupes équivalents de 59 malades chacun, cet auteur note 12 cas de toxicité oculaire pour une dose quotidienne supérieure à 35 mg par kilo de poids corporel et seulement deux cas chez les malades recevant une posologie inférieure à 30 mg.

La posologie quotidienne de 25 mg par kilo représente donc la dose thérapeutique à ne pas dépasser, si on veut contenir le risque d'accidents oculaires dans des proportions raisonnables voir négligeables. Cette posologie est d'ailleurs largement efficace au point de vue activité antituberculeuse, car elle réalise une concentration sérique du médicament de l'ordre de 6 microgrammes par millilitre, concentration bien supérieure à la dose minima tuberculostatique indispensable qui est de 2 microgrammes par millilitre.

TABLEAU II

RELATION ENTRE LA POSOLOGIE ET LES ACCIDENTS OCULAIRES

AUTEURS	Dose d'EMB (mg/kg)	Nbre d'accidents / Nbre de traités	POURCENTAGE %
Place	50	5/27	18,5 %
Leibold	> 35 moyenne: 43	12/59	20,3 %
	< 30 moyenne: 25	2/59	3,4 %
Berti	> 30 moyenne: 43	4/30	13,3 %
Carr	> 60 moyenne: 80	8/48	16,6 %

2 - Le taux sanguin maximum

La posologie n'agit, bien sûr, que par l'intermédiaire du taux sanguin maximum qu'elle réalise. La distinction est toutefois importante, car le taux sanguin dépend d'autres facteurs que de la seule posologie. (ALBAREDE) (1).

Nous verrons plus loin l'incidence très grande des néphropathies ; en particulier l'insuffisance rénale chronique provoque une accumulation importante de l'éthambutol malgré une posologie normale, et élève le taux sanguin dans des proportions particulièrement dangereuses pour l'appareil oculaire.

Le taux sanguin de sécurité oculaire, se situe d'après DONOMAE (25), à 4 gamma par millilitre comme pic maximum.

3 - Les antécédents

a - Néphropathies.

Toute prescription à première vue banale, peut être dangereuse chez l'insuffisant rénal. La néphrotoxicité est plus rarement en cause que le risque d'accumulation des drogues ou de leurs métabolites.

L'élimination quasi-exclusive de l'éthambutol par l'appareil urinaire explique le rôle aggravant des néphropathies sur sa toxicité. Ce produit s'accumule à la faveur d'une mauvaise élimination et engendre des troubles neurologiques, atteinte du nerf optique en particulier.

COURTY., MARTRE. et leurs collaborateurs (21) rapportent une observation de névrite optique aigue, bilatérale chez un tuberculeux évolutif traité à l'éthambutol. Il s'agit d'un sujet de 28 ans, 49 kgs, traité pour une image excavée du poumon droit avec BK dans les expectorations, par l'association izoniazide, rifampicine et éthambutol à la dose de 20 mg par kilo, soit 1 gramme par jour. Il était porteur d'une azotémie chronique (urée sanguine 0,75 gr/l) avec une clearance à l'urée 9,1 et à la créatinine 38 ml/mn. Cet état rénal avait fait récuser la streptomycine. Il n'avait pas d'hypertension artérielle, pas d'œdème, ni de manifestations cytobactériologiques des urines.

Les troubles visuels sont apparus après le quatrième mois de traitement, à la dose totale de 121 grammes d'éthambutol. Ils ont consisté en une baisse de l'acuité visuelle (1/20 à droite, 1/10 à gauche), une légère hyperhémie papillaire bilatérale, un scotome central bilatéral au champ visuel et une dyschromatopsie acquise d'axe protan II (Farnswort 100 Hue).

L'évolution sous l'influence du traitement : corticothérapie per os (cortancyl 15 mg par jour), vitaminothérapie B1 B6 B12 et suppression radicale de l'éthambutol a été favorable. En cinq mois le malade a récupéré une vision à 9/10 ODG.

La notion de troubles neuro-psychiques d'origine médicamenteuse dans l'urémie chronique est bien connue. Ces troubles peuvent survenir sans cause apparente, ou être provoqués par l'hypertension artérielle et l'apport de médicaments dont l'élimination est exclusivement rénale, comme c'est le cas de l'éthambutol. Certains auteurs vont jusqu'à contre-indiquer celui-ci dans l'insuffisance rénale sévère ; la plupart cependant, s'accordent sur la nécessité de réduire la posologie. En fait pour ce médicament, nous manquons encore de recul pour proposer un schéma thérapeutique dans l'insuffisance rénale.

b - Le diabète.

Il semble que toxines propres du diabète et éthambutol associent leurs effets, pour exercer une synergie toxique vis à vis de la seconde paire cranienne.

CARR. et HENKIND. (16) relatent des observations concernant 48 patients ayant reçu une dose quotidienne d'éthambutol comprise entre 60 et 100 mg par kilo de poids corporel. Huit malades ont développé une amblyopie. L'observation d'un sujet diabétique est particulièrement intéressante.

Il s'agit d'un homme, âgé de 49 ans, porteur de bacillose résistante à la streptomycine, à l'isoniazide et au P.A.S. Il reçut comme thérapeutique une association d'izoniazide, de P.A.S., de tolbutamide et d'éthambutol à la dose de 75 mg/kg/jour. Après 45 jours de traitement, le malade signale une baisse de vision surtout sensible à la lecture. A l'examen du fond d'œil on notait un flou papillaire. L'étude périmétrique faite avec l'appareil de Hamblin au test de 5/100 montra la présence de scotomes paracentraux. L'électrorétinogramme était normal. Il existait une deutéranomalie mise en évidence au Panel D 15 et à l'atlas Hardy Rand Ritter, ainsi qu'au Nagel. Le traitement n'ayant pas été arrêté, la baisse de l'acuité visuelle s'accentua et il apparut un scotome central.

Le traitement fut alors interrompu, tandis qu'au fond d'œil la papille était hyperhémique et les vaisseaux tortueux. Au bout d'un mois les troubles fonctionnels s'amendèrent, tandis qu'au champ visuel, les scotomes se fractionnèrent puis disparurent.

Les auteurs insistent sur le fait que la papillite est rare dans le diabète, et qu'elle n'a été observée que lors de la prise du dérivé en cause.

D'autres observations (BOBROWITZ) (5) (PLACE et ses collaborateurs) (60) mettent en évidence la fréquence du diabète chez les sujets ayant présenté des complications oculaires au cours du traitement par l'éthambutol. Indépendamment pour le diabète de pouvoir réaliser une névropathie par lui-même et à fortiori lorsqu'il est associé à un toxique, il semble que l'on doit faire intervenir l'importance de l'atteinte rénale, souvent infraclinique, rencontrée dans cette diathèse.

c - Les tares oculaires préexistantes.

La présence d'ophtalmopathies antérieures, et surtout celles favorisées par l'imprégnation alcoolo-nicotinique très fréquente chez les tuberculeux invétérés, pouvait faire craindre à juste titre, une nocivité accrue de l'éthambutol vis à vis du nerf optique, donc une augmentation de la fréquence des accidents oculaires au cours de ce traitement.

VERIN. et ses collaborateurs (83) sur une série de 337 malades recevant de l'éthambutol, ont identifié par un bilan ophtalmologique préalable pratiqué avant tout traitement, des désordres maculaires d'origines diverses chez 57 d'entre-eux: dégénérescence, vasculopathies ischémiques, chroriorétinite, séquelles de traumatisme, myopies non compliquées. 31 névrites à l'état séquellaire ont été reconnues et chez tous les malades hospitalisés, un sevrage total avait été réalisé.

Chez tous ces patients , le traitement par l'éthambutol n'a entrainé aucune détérioration supplémentaire. La crainte d'une sommation de deux agressions toxiques, chez ces sujets à antécédents névritiques, a été infirmée par l'expérience.

SOLE., MOLINA. et ROUHER. (72) ont isolé parmi les 28 malades qu'ils ont suivis, et avant la mise en route de la théra-

peutique par l'éthambutol, un certain nombre de tares oculaires préexistantes :

1° - Altérations ophtalmoscopiques :

— dégénérescences maculaires séniles peu évoluées ;
— signes d'artériopathies hypertensives stade II ;

2° - Altérations campimétriques :

des sujets qui présentaient en campimétrie mésopique, un scotome central égal ou inférieur à 4/1000, ont été proposés à la thérapeutique.

3° - Altérations colorimétriques :

trois patients présentaient avant toute thérapeutique un déficit de la fonction chromatique : deux dégénérescences maculaires s'accompagnait d'un axe bleu-jaune, un éthylique d'un axe rouge-vert.

4° - Altérations électrorétinographiques :

six bilans électrophysiologiques étaient anormaux avant le le début de l'éthambutol : ces modifications portent essentiellement sur le système photopique, avec altération des ondes «e» ou défaillance complète du système photopique.

Ces malades qui du fait de leurs antécédents, bénéficiaient d'une surveillance ophtalmologique très stricte, ont reçu de l'éthambutol à la dose moyenne quotidienne de 20 à 25 mg par kilo de poids corporel. Chez eux, aucune altération oculaire supplémentaire n'a été constatée.

Pour notre part, sept de nos malades présentaient des tares oculaires préexistantes. Elles n'ont été guère modifiées par le traitement qui a pu être poursuivi aussi longtemps que nécessaire chez ces patients, sans perturbations surajoutées.

4 - La nature intime du produit

Le 2, 2' - (éthylène di-imino) di - 1 - butanol se présente sous la forme de quatre isomères : dextrogyre, lévogyre, mésogyre et racémique, bien individualisés par leurs caractéristiques physico-chimiques et leur métabolisme propre.

Mises à part les formes méso et lévo qui n'ont que peu ou pas d'action sur le bacille de Koch, il s'est avéré que :

— Le dextrogyre a une activité antituberculeuse nettement supérieure à celle du racémique qui est un mélange de lévo et dextro.

— Le racémique a une neurotoxicité au moins double de celle du dextrogyre.

Or le racémique a été le premier produit utilisé et pour obtenir le même effet thérapeutique que le dextrogyre, la dose à utiliser doit être double en raison de l'inactivité du lévogyre présent pour moitié) : c'est à dire, si on considère les posologies usuelles, que 25 × 2 = 50 mg/kg de racémique correspondent thérapeutiquement à 25 mg de dextrogyre. Comme le racémique a une neurotoxicité au moins double de celle du dextro, ces 50 mg/kg de racémique sont au moins aussi toxiques que 50 × 2 = 100 mg par kilo de dextro, ce qui dépasse de beaucoup la dose toxique sur le système oculaire.

Ceci éclaire sur la fréquence nettement supérieure des accidents oculaires survenus avec le dérivé racémique aux premiers temps des essais cliniques, et la plupart des auteurs s'accordent sur une fréquence de plus de 20 % d'accidents oculaires avec le racémique.

Ainsi en raison de sa haute toxicité oculaire, le dérivé racémique est inutilisable en thérapeutique antituberculeuse. En effet les doses indubitablement efficaces sont fortement toxiques et les doses faibles, n'ont pas d'action sur la maladie tuberculeuse. Elles sont même en mesure de l'aggraver en favorisant l'apparition de résistance microbienne (VERIN. et coll.) (83).

Très souvent sous le nom d'éthambutol, on a désigné le racémique aussi bien que le dextrogyre. Cette appellation erronée est à l'origine d'une confusion, car pour des motifs posologiques, les deux dérivés sont à l'origine d'accidents dont la fréquence et la gravité sont différentes.

Le dérivé dextrogyre (éthambutol) est le seul produit utilisable en thérapeutique antituberculeuse. Il doit être particulièrement purifié, l'élimination des autres isomères, devant être systématiquement vérifiée par l'étude du pouvoir rotatoire.

Il existe ainsi pour l'éthambutol, comme pour d'autres produits médicamenteux, une étroite stéréospécificité et l'importance de la configuration stéréochimique sur la toxicité, est du même ordre que pour la pénicillamine par exemple, où la forme L présente une très grande toxicité, alors que la forme D en est totalement démunie.

Cependant de là à admettre que la forme actuellement commercialisée, ne serait plus toxique, nous semble prématuré. La méfiance doit rester de rigueur et tous les sujets traités par l'éthambutol, doivent être surveillés au point de vue ophtalmologique.

III - PATHOGENIE

Par quel mécanisme la prise d'un médicament peut-elle donner des accidents oculaires ?. Il n'est pas univoque, car la toxicité peut s'exercer selon des processus variables (DESCAMP) (24).

— Action toxique directe, avec quelquefois un facteur prédisposant : un nerf optique fragile est plus sensible.

— Action toxique indirecte, par l'intermédiaire d'un trouble métabolique général provoqué par ce médicament (hypoglycémie, troubles du pH, anoxie, antimétabolites) ou par l'intermédiaire de troubles vasomoteurs et de la perméabilité capillaire (rétinopathies).

— Par dépots, surcharges sur certains tissus récepteurs spécifiques (thésaurismose des antipaludéens de synthèse).

— Par phénomène d'allergie tissulaire ou humorale.

— par retentissement ophtalmique de troubles plus généraux déterminés par ce médicament.

De toutes façons, il faut remarquer que la tolérance est toujours très variable d'un individu à l'autre, la notion de terrain individuel étant dans ce domaine plus que jamais prédominante.

Si on considère l'action de l'éthambutol, on constate que les accidents oculaires consécutifs à son administration, n'ont pas de pathogénie bien définie.

CREWS (22) établissant une analogie entre ces tableaux ophtalmologiques et ceux des états carentiels observés dans les

camps de prisonniers, émet l'hypothèse d'un déséquilibre de la flore intestinale par l'ingestion du médicament.

BUYSKE., STERLING. et PEETS. (13) remarquent que l'action toxique de l'éthambutol est probablement en rapport avec ses propriétés chélatrices entraînant une fuite du zinc de l'organisme. Cette déperdition est particulièrement sensible au niveau du tapetum lucidum du chien très riche en ce métal.

CHAPITRE V

ETUDE ANATOMIQUE

Les observations anatomo-pathologiques dans les accidents oculaires de l'éthambutol sont très rares du fait de la réversibilité constante des signes pathologiques, l'arrêt du médicament entrainant toujours une régression complète. Toutefois, cette récupération totale laisse supposer l'absence d'altérations anatomiques définitives, l'action toxique de l'éthambutol ne se traduisant en tout et pour tout, que par des remaniements transitoires.

PAHLITZSCH. et TIBURTIUS. (56) rapportent une observation très démonstrative à cet égard. Une de leur malade, âgée de 56 ans et atteinte d'une tuberculose très grave, a présenté six semaines après le début du traitement par l'éthambutol à la dose quotidienne de 25 mg par kilo de poids corporel, une névrite d'un seul œil, rétrobulbaire, avec chute de l'acuité visuelle se 10/10 à 2/10 et scotome central absolu. Le traitement est alors arrêté, mais treize jours après, la malade meurt par atteinte cardiaque.

Les yeux et les nerfs optiques ont été prélevés pour être soumis à l'examen anatomo-pathologique. L'analyse a révélé l'existence d'un œdème diffus sans gliose et sans modifications cel-

lulaires du côté où l'on avait observé la névrite ; l'autre côté était histologiquement indemne.

Ainsi s'expliquerait la récupération totale que l'on note dans la quasi majorité des cas, puisqu'il n'y a pas de lésions définitives des tissus, mais un simple œdème diffus, réversible dans des délais plus ou moins longs à l'arrêt du traitement.

PRONOSTIC ET CONCLUSION

L'expérience montre que les accidents oculaires de l'éthambutol résultent de son action toxique sur le nerf optique et plus particulièrement sur le faisceau maculaire.

La régression de l'atteinte oculaire est généralement totale après l'arrêt du traitement. Toutefois la suppression de l'éthambutol, n'arrête pas toujours de façon immédiate la progression des symptômes. Le retour à la normale avec remontée de l'acuité visuelle et intégrité périmétrique, débute lentement et se complète dans la majorité des cas en deux à neuf mois.

La poursuite de l'éthambutol, malgré l'apparition de signes toxiques, peut conduire à un état irréversible avec décoloration papillaire, signant une atrophie optique (FRIEDMANN) (33), (MINE) (51), (YONEKURA et coll.) (89).

Cette éventualité rend nécessaire la surveillance ophtalmologique. Mais la possibilité de variations isolées, transitoires et parfois contradictoires de l'acuité visuelle et de la discrimination des couleurs, nous a amené à proposer une surveillance souple, adaptée à chaque cas particulier et bien acceptée par le malade. Pour cela nous préconisons :

1° - La pratique d'un bilan ophtalmologique complet avant tout traitement. Sa valeur est incontestable ; il servira ultérieurement de base de comparaison et d'évaluation si des modifications venaient à apparaître sous traitement. Ce bilan comportera:

— la prise de l'acuité visuelle ;
— l'examen biomicroscopique ;
— l'ophtalmoscopie ;
— le relevé du champ visuel ;
— l'étude de la fonction chromatique.

2° - Une surveillance périodique mensuelle durant le traitement. Elle doit être simple et comportera la prise de l'acuité visuelle, l'examen du fond d'œil et l'étude du sens coloré par les tables pseudo-isochromatiques. Dès qu'une atteinte oculaire est suspectée ou décelée, la mise en jeu d'une batterie de tests plus approfondis, deviendra nécessaire.

Une attention particulière devra être portée aux malades présentant une atteinte de la fonction rénale. Celle-ci prédispose en effet à l'élévation des concentrations sériques de l'éthambutol, avec un risque accru d'accidents oculaires.

Ainsi, une surveilance optalmologique régulière et bien acceptée par le malade, l'élimination des facteurs de toxicité, jointes à l'activité antituberculeuse importante de l'éthambutol, font qu'on peut qualifier le risque thérapeutique de relativement faible et faire bénéficier un grand nombre de malades de ce médicament remarquable, qui constitue un adjuvant précieux du traitement antituberculeux classique.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBAREDE J. L. : Le traitement de la tuberculose pulmonaire par l'éthambutol (A propos de 70 observations). Thèse Med. Toulouse 1967.
2. ARON J.J., VIGY M. : L'œil au cours des traitements généraux. Concours med., 93, 7, 1056-1061, 1971.
3. ASAYAMA T. : (Deux cas d'hémianopsie bitemporale dûs à l'éthambutol). Two cases of bitemporal hemianopsia due to ethambutol. J. Clin. Ophtal. Tokyo., 23, 10, 1209-1212, 1969.
4. BERTI R., VINCIGERRA E., CARTA F. : (Etude clinique sur les accidents oculaires pendant le traitement prolongé à l'éthambutol). Indagine clinica sull'incidenza di otticopatie in corso di trattamento prolungato con etambutolo. Ann., Ottal., 93, 12, 1226-1234, 1967.
5. BOBROWITZ I. D. : (Ethambutol dans le retraitement de la tuberculose pulmonaire). Ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis. Ann. N. Y. Acad. Sc., 135, 2, 786-822, 1966.
6. BONAMOUR G., BREGEAT P., BONNET M., JUGE P. : La papille optique. (L'œdème papillaire). Masson et Cie Edit. Paris., 167-347, 1968.
7. BOSCHI F., GERCHIAI E., GINESU F. : Impiego prottrato dell' ethambutolo in terapia antitubercolare. Atti XVIII Cong. Ital. Tisiologia., 3, 500, 1966.
8. BOSCHI F., GERCHIAI E., PISCHEDDA G. : Attivita in vitro dell' ethambutolo su diversi stipiti micobatteria. Atti XVIII Cong. Ital. Tisologia., 3, 503, 1966.
9. BOUDET Ch. : Incidences oculaires de quelques médications modernes. Lyon. Mediter. Med., 7, 7, 567-573, 1971.
10. BOUZAS A., KOKKINAKIS A., PAPADAKIS G., DAIKOS G., : La toxicité oculaire de l'éthambutol. Ophtalmologica. Basel., 161, 4. 361 - 371, 1970
11. BRISOU J. : Expertise bactériologique du Dexambutol.
12. BROUET G. : Les effets secondaires des médicaments antituberculeux dits de relais. J. Med. Chir. prat., 675-682, 1966.
13. BUYSKE D. A., STERLING W., PEETS E. : Pharmacological and biochemical studies on ethambutol in laboratory animals. Ann. N. Y. Acad. Sc., 135, 2, 711-715, 1966.
14. CALMETTES., DEODATI F., AMALRIC P., BEC P.: Névrite optique rétrobulbaire. Etiologie. Rev. Oto-Neuro-Oph., 28, 5, 265-267, 1956.
15. CAPPIELLO V. P., LAYTON W. M. : one year study of the toxicity of ethambutol in dogs : results of gross and histopathologic examinations. Tox. Appl. Phamacol., 7, 844-849, 1965.

16. CARR R. E., HENKIND P. : (Manifestations oculaires de l'éthambutol; amblyopie toxique après administration d'un produit antituberculeux expérimental). Ocular manifestations of ethambutol ; toxic amblyopia after administration of an experimental antituberculous drug. Arch. Ophtal. Chicago., 67, 5, 566-571, 1962.

17. CASANOVAS J., CASANOVAS R. : Les dangers de quelques médications ophtalmologiques récentes. Ann. Oculist., Paris., 202, 1, 1-22, 1969.

18. CHAMBATTE Ch. : Expertise clinique du Dexambutol.

19. CITRON K. M. : (Ethambutol : une revue avec références spéciales de la toxicité oculaire). Ethambutol : a review with special reference to ocular toxicity. Tubercle., Lond., 50, suppl., 32-36, 1969: Analyse in Ophtal. Lit., Lond., 23, 6, 565, 1969.

20. CORPE R. F., BLALOCK F. A. : Retreatment of drug resistant pulmonary tuberculosis at Battey Stade Hospital. Amer. Rev. Resp. Dis., 90, 957-960, 1964.

21. COURTY C., MARTRE P., LE REBELLER M.J. et coll. : Névrite optique bilatérale à l'éthambutol chez un insuffisant rénal. Bordeaux. Méd., 4, 1193-1194, 1971

22. CREWS S.J. : (Effets toxiques sur l'œil et l'organe visuel après absorption par voie générale d'agent chimique récent). Toxic effects on the eye and visual apparatus resulting from the systemic absorption of recently introduced chemical agent. Trans. Ophtal. Soc. U.K., 82, 387-406, 1962.

23. DELAUDE A., ALBAREDE J.L., FARDOU H. : Un nouvel antituberculeux : l'éthambutol. Le Journ. des. Agrég., 2, 1-2, 41, 1969.

24. DESCAMP F.: Dangers de certaines thérapeutiques en ophtalmologie. Surveillance et prévention. Cliniq. Ophtal., 4, 101-122, 1969.

25. DONOMAE I. YAMAMOTO K. : Clinical evaluation of ethambutol in pulmonary tuberculosis. Ann. N. Y. Acad. Sc., 135, 2, 844-881, 1966.

26. ELLIS P. P. : (Pharmacologie et toxicologie oculaire. Revue annuelle). Ocular pharmacology and toxicology. Annual review. Arch. Ophtal., Chicago, 78, 4, 534-561, 1967.

27. FEREBEE S., DOSTER B. E., MURRAY F. J. : Ethambutol : a substitute for Para-Aminosalicylic Acid in regiments for pulmonary tuberculosis. Ann. N. Y. Acad. Sc., 135, 2, 910-920, 1966.

28. FILIPONE C., BARNABE R. : (Evaluation de l'électrorétinogramme chez des sujets soumis à une monothérapie prolongée avec l'éthambutol). Valutazione dell'elettroretinogramma in sogetti sottoposti a prolungata monoterapia con etambutolo. Minerva. Oftal., 10, 4, 128 - 133, 1968.

29. FILIPONE C., BARNABE R., BONNANI R. : (Observations ophtalmologiques au cours de thérapie à l'éthambutol). Osservazioni oftalmologiche in corso di terapia con etambutolo. Minerva. Oftal , 10, 2, 38 - 41, 1968.

30. FISH L. J. : (Effets secondaires des médicaments modernes avec considérations particulières à l'œil). The side effects of moderns drugs with particular reference to the eye. Ophtal. Optician., 8, 16, 877 - 879, 1968.

31. FOURNIER E., GERVAIS P. : Les intoxications aigües. Médica-

ments Synth. Clin., suppl. 122, 1966.

32. FREOUR P., TESSIER R. et coll. : Traitement de la tuberculose pulmonaire de l'adulte par l'éthambutol. Bordeaux méd., 3, 2, 90 795 - 808, 1970.

34. GENEVRIER R. : La place de l'éthambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Gaz. Méd. Fr., 77, 16, 3614 - 3617, 1970.

35. GENEVRIER R. : Expertise clinique du Dexambutol.

36. GERNEZ - RIEUX Ch., JACQUET A., VOISIN C. : L'éthambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire de l'adulte. Tolérance et activité thérapeutique chez 150 malades. La Presse Médicale., 76, No 26, 1286, 1968.

37. GOMEZ - PIMIENTA J. L. et coll. : Retreatment of pulmonary tuberculosis wit ethambutol. Ann. N. Y. Acad. Sc., 135, 2, 882 -889, 1966.

38. GRASSI C., MAMMARELLA E. : Ricerche cliniche preliminari sulla tollerabita dell'etambutolo. Giorn. Ital. Chemioter., 11, 153 - 158, 1964.

39. GRUMBACH F. : Activité antituberculeuse chez la souris de l'éthambutol en association avec l'izoniazide ou l'ethionamide. Ann. Inst. Past., 110, 1, 69-83, 1966.

40. GWOZDZ E., GUDZOWATA G. et coll. : Bilatéral optic neuritis in the course of ethambutol treatment. Klin. Oczana., 41, 6, 833 - 835, 1971.

41. HAMBRESIN L., DUBOIS - POULSEN A. : Affections du nerf optique. Encycl. Méd - Chirurg., 5, 1967.

42. HARADA I. : (Deux cas de névrite rétro-bulbaire après administration orale d'éthambutol). Two cases of neuritis retrobulbaris due to orally administered ethambutol. Folia. Ophtal. Jap., 14, 278 - 284, 1963.

43. HARMS., HERZAU. : Ophtalmologische Ragestunde. (Wûrt. Augenärztl. Verein., Tübingen, 19 - 20. April 1969). Klin. Mbl. Augen., 156, 2, 253, 1970.

44. HERMANN P. : Toxicité oculaire des traitements de la tuberculose par l'éthambutol. Ent. ann. Ophtal., 6 - 8 mai, 1971.

45. HONEGGER H., GENEE E. : (Les troubles de l'accomodation observés lors du traitement par tuberculostatiques). Akkommodationsstörungen bei Behandlung mit Tuberculostatika. Klin. Mbl. Augenheilk., 155, 3, 371 - 380, 1969.

46. KAISER J. A. : A one year study of the toxicity of ethambutol in dogs : results during life. Tox. and appl. pharmaco., 6, 557 - 567, 1964.

47. KARLSON A. G. : The in vitro activity of ethambutol against tubercle bacili and other microorganisms. Amer. Rev. Resp. Dis., 84, 905 - 906, 1961.

48. LEIBOLD J. E. : (La toxicité oculaire de l'éthambutol et sa relation avec la dose). The ocular toxicity of ethambutol and its relatiion to dose. Ann. N. Y. Acad. Sc., 135, 2, 904 - 909, 1966.

49. LESOBRE R. : Expertise clinique du Dexambutol.

50. MARTINO A., LAMBERTI O. : (Effets de l'éthambutol, nouveau produit de synthèse antituberculeux, sur le système oculaire). Ef-

fetti di un nuovo farmaco antitubercolare di sintesi (etambutolo) sull'apparato visio. Arch. Ottal., 69, 7, 12, 187 - 198, 1965.

51. MINE T. : (Amblyopie toxique due à l'étambutol). Toxic amblyopia due to ethambutol. Folia. Ophtal. Jap., 19, 6, 692 - 702, 1968.

52. MIYATA Y. : (Toxicité oculaire de l'étambutol. Hemorragies rétiniennes vues dans 2 cas). Ethambutol ocular toxicity. Retinal hemarrhage seen in 2 cases. J. Cli. Ophtal. Tokyo., 23, 12, 1427 - 1432, 1969.

53. MOULENE J. : Les nouveaux antibiotiques. Bordeaux. méd., 2, 11, 2475 - 2478, 1969.

54. NAITO M., NAKAI J. and. all. : Ocular complication of the administration of dextro-2-2' (etylène diinino) dt-l-butanol. Jap. P. Chest. Dis., 23, 470 - 473, 1964.

55. PAHLITZSCH., TIBURTIUS. : (Examens oculaires après traitement avec le nouveau tuberculostatique Myambutol). Augenuntersuchungen nach Behandlung mit dem neuen Tuberkulostatikum Myambutol. (Ges. Augenheilk. Univ. libre de Berlin, 3 Dezember 1967). Klin. Mbl. Augenheilk., 153, 1, 152, 1968.

56. PAHLITZSCH., TIBURTIUS. : (Examens ophtalmologiques au cours de traitement par le nouveau tuberculostatique, l'éthambutol-dihydrochloride Lederle). Augenuntostatikum ethambutol-dihydrochlorid Lederle. Klin, Mbl. Augenheilk., 154, 2, 228 - 232, 1969.

57. PARZUCHOWSKI A. : Ocular complications of ethambutol. Klin. Oczna., 41, 6, 827 - 831, 1971.

58. PERNOD J. : Intérêt de l'éthambutol injectable dans le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire. J. Thérapeutique., 2, 1, 53 - 57, 1971.

59. PESME - ROCHET M. : Les complications oculaires de l'éthambutol. Thèse Médecine Bordeaux 1970.

60. PLACE J. A., PEETS E. A., BUYSKE D. A., LITTLE R. R. : Metabolic and special studies of ethambutol in normal volunteers and tuberculous patients. Ann. N. Y. Acad. Sc., 135, 2, 775 - 795, 1966.

61. POCHART E. : L'éthambutol dans le traitement de la tuberculose de l'adulte. Thèse Méd. Lille 1968.

62. PYLE M., PFUETZE K. and. al. : A four years clinical investigation of ethambutol in initial and retreatment cases of tuberculosis. Efficacy, toxicity and bacterial resistance. Amer. Rev. Resp. Dis., 93, 3, 428 - 441, 1966.

63. QUINTANA M. : (Médicaments neurorétinotoxiques). Drogas neuroretinotoxicas. Arch. Soc. Oftal. Hisp-Amer., 27, 4, 365 - 403, 1967.

64. RAMELLI E., MAPELLI G. : L'etambutolo essertica effeti collaterali novici sul systema nervoso dell'uomo. Relievi clinici, elettroencefalografici ed elettromyografici in tubercolotici trattati. Atti XVIII Cong. Ital. Tisiologia., 3, 489, 1966.

65. RIVAIN G. : A propos de deux cas de névrite optique par éthambutol chez des insuffisants rénaux. Thèse Médecine Angers 1971.

66. ROUSSOS J. : Les effets secondaires du Myambutol sur l'œil. (Soc. Hellen. Ophtal., 1969). Analyse in : Ann. Oculist., Paris, 204, 6, 650, 1971.

67. ROUSSOS J. : (Effets oculaires secondaires de l'éthambutol). Ocular side effects of ethambutol. Bull. Soc. Hellen. Ophtal., 37, 119 -

123, 1 - 2, 1969. Analyse in Ophtal. Lit. Lond., 23, 6, 565, 1969.

68. ROUSSOS T., TSOLKAS A. : (La toxicité oculaire du Myambutol chez l'homme). The toxicity of Myambutol on the human eye. Ann. Ophtal., Chicago, 2, 6, 578 - 580, 1970.

69. SCHMIDT I. G. : Central nervous system effects of ethambutol in monkeys. Ann. N. Y. Acad. Sc., 135, 2, 759 - 774, 1966.

70. SCHMIDT L. H. : Studies on the antituberculous activity of. etambutol in monkeys. Ann. N. Y. Acad. Sc., 135, 2, 747 - 758, 1966.

71. SCIALDONE D., PANTALONE T. : (Comportement du système oculaire chez des sujets traités avec un nouveau produit antituberculeux de synthèse : E.M.B. ; recherches cliniques). Comportamento d'ell'apparato oculare in soggetti trattati con un nuovo farmaco antitubercolare di sintes : E.M.B. ; ricerche cliniche. Ann Ottal., 92, 12, 1149 - 1154, 1966.

72. SOLE P., MOLINA C., ROUER F. : Résultats d'une exploration systématique de la fonction visuelle chez des malades traités par éthambutol. Bull. Soc. Ophtal. Fr., 69, 1, 47 - 53, 1969.

73. TACQUET A., DEVULDER B. : L'éthambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Rev. Tubercul. Pneum., 32, 5, 729 - 748. 1968.

74. TAMAI A. : Ocular toxicity of ethambutol : a clinical investigation conducted from May 1967 to December 1969. Yongo. Acta. Med. 14, 61 - 69, 1970. Analyse in Ophtal. Lit., Lond, 24, 4 - 5, 314, 1970.

75. TAMAI A. : A study on the disturbance of visual acuity due to a new antituberculous agent, ethambutol. Trans. Asia-Pacif. Acad. Ophtal., 3, 347 - 367, 1968. Publ. 1970.

76. TAMAI A. : (Etude sur des cas de manifestations oculaires dues à l'administration d'éthambutol). Studies on cases wit ocular manifestations due to ethambutol administration. Yongo. Acta. Med., 13, 12, 187 - 192, 1969. Analyse in Ophtal. Lit., Lond, 23, 6, 565, 1969.

77. TAMAI A. : (Etudes électrophysiologiques de troubles visuels provoqués par un nouvel agent antituberculeux, l'éthambutol). Electrophysiological studies on cases with visual disturbances due to a new antituberculous agent, ethambutol. Acta. Soc. Ophtal. Jap., 73, 1, 86 - 92, 1969.

78. TAMAI A., : (Manifestations oculaires de l'éthambutol). Ocular manifestations of ethambutol. J. Clin. Ophtal. Tokyo., 22, 8, 1068 - 1077, 1968.

79. TAMAI A.., MOTEGI T., YAMAGAMI Y. : (Symposium : maladies iatrogènes ; troubles visuels après de nouveaux produits antituberculeux secondaires récents). Symposium : iatrogenic diseases; visual disturbances by newly developed secondary antituberculosis medecines. J., Clin. Ophtal., Tokyo, 22, 6, 883 - 884, 1968.

80. TANABE S. : A case report of optical nerve disturbance by etambutol intoxication. Ganka. Rinsho. Tho., 57, 93, 1963. (Ito. File. Abstr. 3107).

81. TIBURTIUS H. : The undesired side-effects of Myambutol. Antibiot et Chemotherap., Suisse, 16, 298 - 301, 1970.

82. VALLUTI G. : Osservazioni sulla resistenza acquisita del myobacterium tuberculosis all'etambutolo. Riv. Patol. Clin. Tuberc., 40, 815,

1967.

83. VERIN Ph., PESME D., YACOUBI M., MORAX S. : Toxicité oculaire de l'éthambutol. Arch. Ophtal., Paris, 31, 10, 670 - 686, 1971.

84. VOGEL A. W., KAISER J. A. : Ethambutol inducied transient change and reconstitution (in vivo) of the tapetum lucidum color in the dogs. Exp. Mol. Biol., Rapport annuel, 120 pages, 1965.

86. WALKER C. B. : (Dépistage visuel de la toxicité par l'éthambutol). Visual screener for ethambutol toxicity. Lancet, 27.566, 493 - 494, 1968.

87. WILLETTS G.S. : Ocular side-effects of drugs. Brit. J. Ophtal, 53. 4, 252 - 262, 1969.

88. YAMAMOTO K. : (Activité antituberculeuse de l'éthambutol). Antituberculosis activity of ethambutol. Nippon. Kyoby. Rinsho., 17, 797, 1963.

89. YONEKURA Y., MORI T., KONDO N. : (Complications du nerf optique par l'éthambutol). Optic nerve complications of ethambutol). Folia. Ophtal. Jap., 20, 545 - 549, 1969. Analyse in Ophtal. Lit., Lond, 23, 6, 565, 1969.

90. YONEKURA Y., MORI T., KONDO N. : (Affections du nerf optique après administration de l'éthambutol). Optic nerve complications of. ethambutol. Folia. Ophtal. Jap., 20, 6, 545 - 551, 1970.

33. FRIEDMANN A. I. :Visual field examination in the toxic and nutritional optic neuropathies. Trans. Ophtal. Soc. U. K., 90, 795-808, 1970.

85. VOISIN J., AUVERT B. : Complications oculaires des médications générales. Bull. Soc. ophtal. Paris., Rapport annuel, 120 pages, 1965.

Le Président :

Monsieur le Professeur DÉODATI

Vu et permis d'imprimer :

Le Président du Conseil de l'Université Paul-Sabatier

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL
UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES
DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales
TOULOUSE - PURPAN — M. MONNIER

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales
TOULOUSE - RANGUEIL — M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Purpan
Clinique Médicale de la 1re enfance	M. REGNIER	Purpan
Clinique Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan

Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan
Accouchements et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée	M.....	.....
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Byophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie	M. RASCOL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Pneumo-Phitsiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueli

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M. B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio - Vasculaire	M. ECHAPASSE	Purpan
Electro - Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Dermatologie, Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Médecine Légale	M. GREZES - RUEFF	Purpan
Médécine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie - Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cardiologie	M. BONHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER Georges	Rangueil
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du sang	M. BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Nephrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J. L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER Francis	Purpan

AGREGES

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU J. P.

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 Mai 1891).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 11

L'ETHAMBUTOL 15

- Nature chimique 15
- Pharmacodynamie 15
- Mécanisme de son action antituberculeuse 16
- Preuves de son activité antituberculeuse 17
- Résistance 19
- Sa place dans la thérapeutique antituberculeuse 20

TOXICITE OCULAIRE 21

- Les données expérimentales 21
- Les données cliniques 22
  - Rappel nosologique et séméiologique 22
  - Revue de la littérature 24
  - Nos observations 36

ETIOLOGIE 45

- La fréquence 45
- Les facteurs de la toxicité 47
  - La posologie 47
  - Le taux sanguin maximum 48
  - Les antécédents 49
  - La nature intime du produit 52
- Pathogénie 54

ETUDE ANATOMIQUE 57

PRONOSTIC ET CONCLUSION 58

BIBLIOGRAPHIE 61